

**厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）**  
**「周産期医療の質と安全の向上のための研究」**  
**総括研究報告書**

研究代表者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター

研究分担者

藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター

松田義雄 東京女子医科大学母子総合医療センター

池田智明 三重大学

細野茂春 日本大学

米本直裕 国立精神・神経医療研究センター

河野由美 自治医科大学

研究協力者

三ツ橋偉子、西田俊彦、内山 温 東京女子医科大学母子総合医療センター

豊島勝昭 神奈川県立こども医療センター

森 臨太郎、佐々木八十子 国立成育医療研究センター

研究要旨

< 目的 > わが国のハイリスク児の予後は国際的にも高い水準に維持されているが、未だ改善の余地は大きい。そこで、ハイリスク児の生命および発達予後を向上させるために、周産期母子医療センターの診療行為を標準化する介入研究の実施体制の整備と介入研究の遂行を目的とする。

< 対象と方法 > 全国の周産期母子医療センター40 施設を対象としたクラスターランダム化比較試験で、評価はその施設に入院する出生体重 1500g 以下のハイリスク児の予後とした。そして、介入項目の設定と介入方法を定めた研究計画書を平成 23 年度に作成した。そこで、本年度は、母体情報の収集、介入試験の継続、介入因子の詳細な評価、さらにはフォローアップ体制の整備を行うこととした。

< 結果 >

1. 介入試験の介入群 19 施設で平成 24 年 2 から 5 月に介入のためのワークショップを開催した。
2. 平成 24 年 2 月 12 日から参加施設に入院した症例の登録が開始され、平成 25 年 3 月で 1314 例が登録され、平成 26 年 2 月には予定登録数に達すると推測された。
3. 組織プロファイルの介入前の解析が行われ、改善点が示された。
4. 母体情報に関するデータベースが確立し、データの収集が開始された。
5. 新生児の介入項目である、新生児蘇生法および栄養管理の詳細な検討が行われた。

6.本研究に伴う特別な有害事象は報告されなかった。  
7.中間解析を含め、データモニタリングの体制を整えた。  
<考察>平成 23 年度の研究で確定した試験計画に沿って、介入施設でのワークショップの継続開催、入院した児の登録、組織プロファイルの解析、母体情報の収集の一部の解析、フォローアップ体制の構築等、今年度の研究全体が順調に進捗していると言える。  
<結論>周産期医療の質と安全の向上のための介入研究が当初の研究実施計画書に従い実施されている。

#### A．研究目的

わが国のハイリスク児の救命率は向上し、国際的にも高い水準に維持されている 1-3)。しかしながら、救命できない児あるいは救命できたが神経学的障害を伴う児が一定程度存在することも事実である 4)。さらに、これらの予後には施設間差が存在する 2)。したがって、ハイリスク児の予後に影響を与える周産期医療を標準化することで、さらなる予後の向上を図ることが可能である。そこで、周産期医療の標準化により予後が向上するとの仮説を証明するために、比較研究を実施する。比較研究を実施するための、研究計画書の作成、介入因子の分析、統計学的解析の検討、予後の評価方法の確立のために、本研究班を組織して研究を行った。平成 23 年度の研究により、比較研究の研究計画書の作成、参加施設の確定、介入の実施、症例の登録が行われたので、本年度は引き続き介入の実施、症例の登録、フォローアップ体制の確保、母体介入因子の解析を行った。さらに、介入研究の倫理性と安全性を担保するために、外部委員会での審議を依頼した。

#### B．研究方法

各研究者の研究課題および研究方法は以下の通りである。

- 1.介入試験全体の統括 楠田 聡(代表)  
「周産期医療の質と安全の向上のための研究」Improvement of NICU practice and team

approach cluster randomized controlled trial (INTACT)として平成 23 年度に開始した。方法は、全国の総合周産期母子医療センターあるいは地域周産期母子医療センターで、ネットワークデータベースに 2007～2009 年出生で出生体重 1500g 以下の入院児のデータを登録可能な施設とし、最終的に 40 施設が試験へ参加した。対象施設を介入群 19 施設と非介入群 21 施設に分けるクラスターランダム化比較試験とした。介入項目はネットワークデータベースの解析から、予後改善に繋がる 5 つの診療行為(出生時の蘇生、肺合併症の予防、動脈管開存症および脳室内出血の予防、敗血症の予防、栄養管理)とした。ただし、母体ステロイド投与も予後改善に繋がるが、2010 年の投与薬剤の保険適応の結果、介入時にはすでに全国の周産期センターでの使用頻度が高くなっていると推測されたため、今回の介入項目からは除外した。主要評価項目は研究参加施設に日齢 0 で入院した出生体重 400～1500g の児の、修正 1.5 歳および 3 歳での障害の無い生存率とした。副次評価項目としては、入院児の評価と、組織文化尺度、組織内人間関係尺度、職務満足度、診療技量評価 (SPRAT) 等の医療スタッフに関する項目とした。目標例数は両群で 2400 例とした。目標症例数に達した後は、非介入群の介入を実施する予定とした。

試験の倫理性と安全性の担保のために、外部委員会として中央倫理委員会、データ安全

性評価委員会、諮問委員会を設置した。

なお、本介入研究は、厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)周産期医療の質と安全の向上のための研究

(H23-医療-指定-008)」として登録(登録番号:UMIN000007064)した。

2. 試験参加施設統括および予後因子の検討 藤村正哲(分担)

必要に応じて大阪府立母子保健総合医療センターを含む介入研究参加施設への指導を行う。また、超早産児の神経発達予後に影響する因子の解析を行う。

3. 研究計画の作成、産科因子のデータベース作成 松田義雄(分担)

今回の介入試験に登録された児の予後と母体への介入の関係を検討するために、母体情報のデータベースを作成する。さらに、登録児の母体情報の分析を行う。

4. 母体介入の要因分析 池田智明(分担)

蓄積されたデータベースを用いて、母体介入により予後の改善が可能な因子の分析を行う。特に母体に対するステロイド投与の効果を検証する。

5. 介入計画の作成 細野茂春(分担)

介入因子である出生時の蘇生について、さらに介入方法を検討する。特に臍帯血輸血の効果について蓄積データで検討する。

6. 研究デザイン、統計解析計画の作成 米本直裕(分担)

介入試験参加施設の評価方法の検討。さらに、比較試験の最終的な統計解析計画を作成するとともに中間解析、データモニタリングの方法について検討する。

7. 介入児の予後評価、臨床心理士の確保 河野由美(分担)

修正 1.5 歳および 3 歳時の予後評価を実施するための標準化した評価シートを作成す

る。また、予後を評価する臨床心理士を研修する。

(倫理面への配慮)

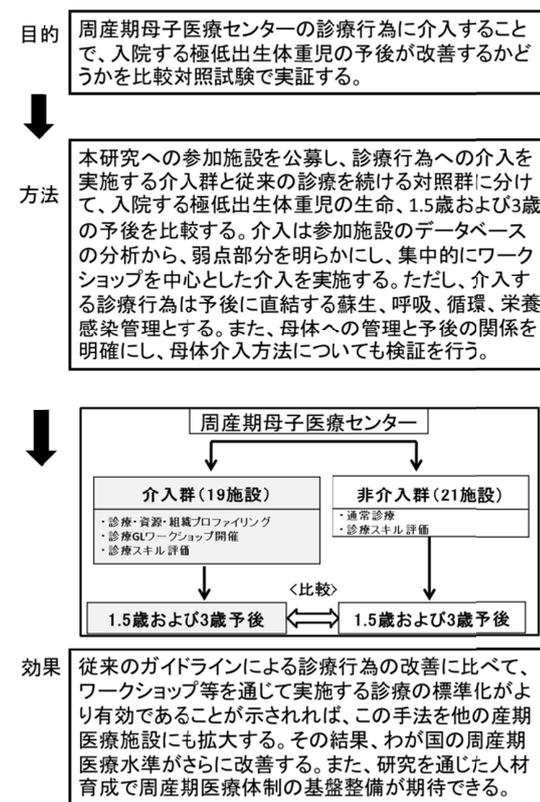
「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日施行、平成 20 年 7 月 31 日改正)、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省 平成 14 年 6 月 17 日施行、平成 16 年 12 月 28 日改正、平成 17 年 6 月 29 日改正、平成 19 年 8 月 16 日改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)を遵守する。また、独立した中央倫理委員会に倫理審査を依頼した。

C. 研究結果

1. 介入試験

試験のプロトコルを図 1 に示す。平成 24 年 2 月 12 日から症例の登録が開始された。

図 1 介入研究プロトコル

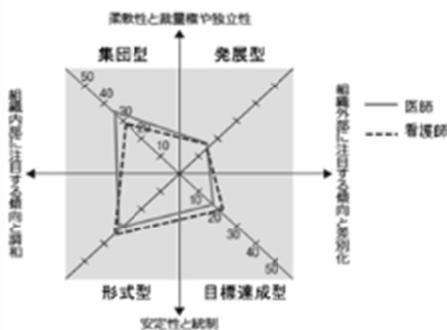


今後の研究実施期間は、以下の予定である。  
 介入期間 2011 年 12 月～2012 年 5 月  
 登録期間 2012 年 2 月～2014 年 2 月  
 追跡期間 2012 年 2 月～2017 年 2 月

一方、平成 25 年 3 月で約 1314 例が登録されたが、本研究に伴う特別な有害事象は報告されなかった。また、死亡および合併症の頻度で明らかな差を示すことはできなかった。データモニタリングについては、手順に従い定期的に行うこととした。

介入施設の医療スタッフに対して実施した質問調査のうち、組織文化と組織内人間関係の分析結果を図 2、3 に示す。図 2 では、医師と看護師の図形が似ていた。これは同じような志向性があり、チームワークを重視する「集団型」とルールや規律を重視する「形式型」に比べ、新しい診療や看護の在り方の創造を奨励する「発展型」と全国の基準から良い成績を出そうとする志向の「目標達成型」がやや弱い傾向があった。また、図の中心軸がより左側に寄っていることから、組織の内部に注目する傾向があり、自施設を超えた全体の中で良い方向を目指す志向性がやや弱い傾向がみられた。

図2： 組織文化 (N=40施設)

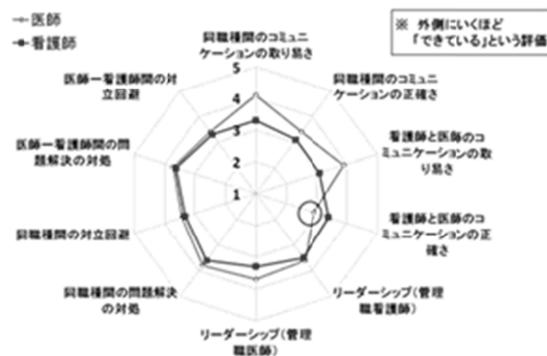


組織内のコミュニケーションでは、図 3 の通り、医師と看護師に違いが見られた。医師は、医師同士および看護師とのコミュニケーションの取り易さは感じているものの、看護

師とのコミュニケーションの正確さについては、多くの施設で共通した課題であると考えられた。看護師は、比較的バランス良く輪が広がっているが、輪の広がり小さいことから、医師に比べるとコミュニケーションに対する評価がやや厳しい傾向があった。

今回の介入試験では、介入施設のこのような組織文化を示すことで、施設自身での改善の取り組みを促している。今後は介入後の調査でこれらの組織文化がどのように変化あるいは改善するかを検討する必要がある。

図3： 組織内のコミュニケーション (N=40施設)



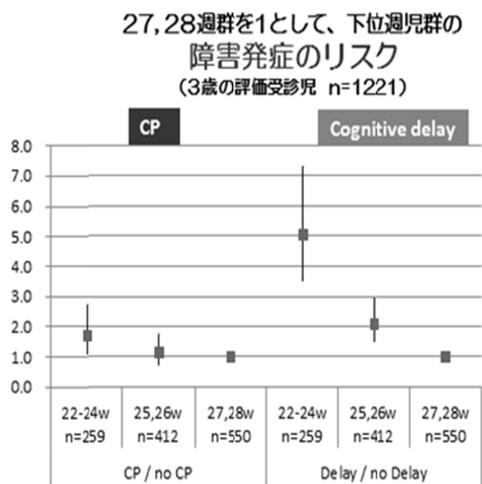
2. 試験参加施設統括および予後因子の検討

介入試験開始後に本試験への参加を取り止める施設は出現しなかった。

一方、既存のデータベース (2003-2005 出生児) で、在胎 29 週未満の 2,520 人の 3 歳時予後を検討した。死亡した 389 例を除いて、発達評価に参加した 1221 例で、脳性麻痺 (CP) 発症率、精神発達遅滞 (MR) 発症率を検討した。その結果、在胎 29 週未満児では、在胎期間が短いほど MR のリスクは顕著に増大するが、それに比べて CP のリスクの増加は小さい (図 4)。すなわち在胎 22-24 週 の MR 発症の Odds ratio は在胎 27-28 週に比べて 5 倍であり、このことは臨床要因をみつけて介入すれば改善を行える余地が大きいこと

を示した。栄養管理が大きなインパクトを与えていると推測された。したがって、今回の介入因子の一つとして栄養管理を取り入れたことには、死亡の回避のみでなく、発達の改善に繋がると考えられる。一方在胎 22-24 週の CP の Odds ratio が 1.7 と小さいことは、CP ではその介入効果を示すことはより困難であると言える。

図 4 在胎期間別の CP と MR の発症リスクの比較



### 3. 研究計画の作成、産科因子のデータベース作成

産科の介入因子を探索するための産科データベースを確定した(図5)。

この母体データを用いて、平成 24 年 2 月 12 日から同年 8 月 31 日までに登録された児について初期解析を行った。その結果、母体の薬剤投与と新生児予後には、症例数が限定しているため、明らかな関係を認めなかった。今後のデータの蓄積により、母体管理と新生児の予後の関係が明らかになると思われる。

図 5 母体情報データベース

産科入力画面 施設名 日産婦病院 担当者 日産婦太郎

母氏名 testtest 母入院番号 分娩予定日

母体搬送 入院理由 経産 経産 (今回を含まない) 不好治療 分娩時体重

分娩方法 自然経産 吸引 鉗子 予定帝王切 緊急帝王切

母体基礎疾患 中枢神経系(含む脳血管疾患) 呼吸器 消化器 腎 妊娠合併症 妊娠高血圧症候群

母胎情報 胎数 出生体重 性別 身長 APGAR値1分 5分 胎動脈pH

分娩時出血量 95%CI OR

### 4. 母体介入の要因分析

蓄積されたデータベースを用いて、極低出生体重児に対する母体ステロイド投与の効果を検討した結果、単胎 SGA、絨毛膜羊膜炎合併妊婦では、新生児の短期予後が改善する可能性が示された(図6)。また、出生体重 1500g 以下と推定される子宮内胎児発育制限児の分娩を考慮する際は、母体ステロイド投与を行った上で帝王切開を選択するのが望ましいと考えられた。多胎については、さらなる検討を要する結果であった。

図 6 母体ステロイド投与の有効性

Table 2 Effects of antenatal corticosteroid on neonatal mortality after clinical / histologic chorioamnionitis

	Affected / total (%)		Crude OR	Adjusted OR*95%CI	P value
	steroid	No steroid			
Clinical CA(+)	63/984(6.6)	182/1232(14.8)	0.41	0.46	0.33-0.64 <.001
Clinical CA(-)	199/3360(5.9)	465/5337(8.7)	0.66	0.61	0.50-0.74 <.001
Overall	262/4308(6.1)	647/6569(9.8)	0.59	0.57	0.48-0.67 <.001
Histologic CA(+)	83/1336(6.2)	168/1264(13.3)	0.43	0.50	0.37-0.68 <.001
Histologic CA(-)	111/1935(5.7)	306/3381(9.1)	0.61	0.60	0.47-0.78 <.001
Overall	194/3271(5.9)	474/4625(10.2)	0.65	0.56	0.48-0.67 <.001

CA, chorioamnionitis; OR, odds ratio; CI, confidence interval

\* Adjusted for maternal age, parity, diabetes, preterm rupture of membrane(PROM), non-reassuring fetalstatus (NRFS), mode of delivery, gestational age of delivery, and sex of the infant.

したがって、今回の介入試験で母体ステロイド投与を介入因子として考慮したことの科学的根拠が示された。ただし、母体ステロイド投与については、使用率がすでに高くなっているとの指摘があり、今回の介入因子から除いた。しかしながら、投与率の上昇が十分でない場合には、再度介入が必要と思われる。

### 5. 介入計画の作成

介入因子である出生時の蘇生について、蓄積データを用いて出生体重 1500g 以下の児に対する臍帯血の輸血の効果について検討した。その結果、図 7 に示すように、臍帯輸血を実施した児では、在胎 22~26 週の児で、有意に死亡率の減少が認められた。したがって、出生時の蘇生については、臍帯血輸血を介入因子に追加すべきであるが、実際の実施方法等の今後の検討が必要である。

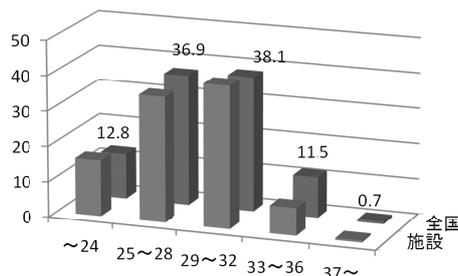
図 7 臍帯血輸血の効果

週数	胎盤血輸血有り		胎盤血輸血無し		p
	死亡	生存	死亡	生存	
22-26	164	984	533	2621	0.04
27-30	23	1025	138	5447	0.59
total	187	2009	671	8068	0.19

### 6. 研究デザイン、統計解析計画の作成

介入試験参加施設の診療内容の評価方法を検討した。図 8 はその中の一つの評価方法で、自施設と全国のデータを対比して示す。この対比の図を用いて自施設の診療プロファイルを判断することが可能となった。

図 8 介入施設および全施設の診療プロファイルの例



### 7. 介入児の予後評価、臨床心理士の確保

修正 1.5 歳および 3 歳時の評価プロトコールを確定した。また、実際に使用するマニュアルおよび評価シートを作成した。この結果、予後評価の標準化が図られた。また、予後を評価する臨床心理士の研修も行った。

### 8. 各種委員会

#### 1) 中央倫理委員会

平成 24 年 4 月 27 日に母体情報を収集することの倫理審査を受け、承認を得た。

平成 24 年 10 月 24 日には、家族からの本研究参加への同意の取得時期の追加について倫理審査を受け、承認を得た。また、SPRAT の日本語版の妥当性評価についても、本研究の追加研究として承認を得た。

## 2) 諮問委員会

諮問委員からの意見は特に提出されなかった。

## 3) データ安全性評価委員会

本研究での有害事象の対象範囲は、登録された児のみでなく、医療スタッフも含めた。内容としては、市中感染症を除き、通常は考えられない事象とした。しかし平成 25 年 3 月現在のところ、具体的な有害事象の報告はなかった。

一方、統計専門家の中間解析で、介入群と非介入群の間で明らかな予後の差が生じた時は、手順に従い、研究代表者および安全性評価委員会で議論することとした。

## D . 考察

本研究班の最大の目的である INTACT 介入試験は平成 24 年 2 月から症例の登録が順調に進み、1 年間で 1100 例以上が登録された。このままの登録状況が続けば、平成 26 年 2 月には目標の 2400 例に達する予定である。目標症例数に達した後は、非介入群の介入を実施する予定である。一方、本研究による有害事象の報告は、平成 25 年 3 月現在で無く、研究が安全に遂行されていると推測する。

なお、本研究の倫理性と安全性については、中央倫理委員会およびデータ安全性委員会で検討され、介入試験の継続について、特段の問題点は指摘されなかった。今後も研究の安全性の担保のため、有害事象の報告については、速やかに対応する体制となっている。さらに、介入研究の有効性あるは有害性が予

定症例に達する以前に統計的に明らかとなった場合には、試験の継続を審議する体制についても確立されており、今後もデータモニタリングを通じた研究の監視を、統計の専門家を通じて行う予定である。

今回の介入研究では、母体に関する介入項目が含まれていないが、ハイリスク児の予後には母体介入が大きく影響するため、今後の周産期医療の向上のためには、母体介入因子の同定が必須である。そこで、今回登録された児の予後と母体介入の関係を明らかにするために、母体情報のデータ内容および収集が開始された。今年度は登録数が少なく、明らかな関係は示されなかったが、今後症例が蓄積されることで、確実に母体因子と新生児の予後の関係が明らかになると思われる。一方、すでに蓄積されたデータを用いた検討では、母体ステロイド投与が明らかに極低出生体重児の予後を改善することから、改めて母体ステロイド投与の有用性が示された。今後の母体ステロイド投与率の上昇を検証し、投与率が十分に高くない場合には、介入が必要になる可能性も残された。

新生児の介入因子としては、蓄積データの解析により、出生時の蘇生に臍帯血輸血を併用することで生存率が増加すること、出生後の栄養管理により神経発達の向上を得られる可能性があることが示された。この 2 つの項目は今回の介入試験の介入因子となっているが、さらに介入の詳細について検討を続ける必要があると思われる。

今回の介入試験では、診療行動のみでなく、施設の診療チームとしてのパフォーマンスも改善項目に入れている。今回は介入前の基礎データを解析したが、その結果からは、チーム医療としての改善点が示されており、介入後の変化の分析が待たれる。今回の介入試

験の特徴である診療プロファイルに応じて改善の導入およびチーム医療の評価と改善は、周産期医療分野のみでなく、他の医療分野にも応用可能で、本試験の有効性の検証結果が待たれるところである。

試験の1次評価項目である修正1.5歳および3歳時の予後を評価するための体制についても整備が進み、平成25年9月から開始される退院児のフォローアップについても、課題無く実施できる状況と言える。

全体的に、平成23年度の研究で確定した試験計画に沿って、介入施設でのワークショップ開催、入院した極低出生体重児の登録体制の構築と実際の登録の開始、組織の評価、フォローアップ体制の準備等、研究全体が順調に進捗していると言える。

#### E．結論

介入試験は平成24年2月から症例の登録が順調に進み、1年間で1100例以上が登録された。このままの登録状況が続けば、平成26年2月には目標の2400例に達する予定である。一方、本研究による有害事象の報告は、平成25年3月現在で無かった。また、介入研究の遂行に必要な母体情報データベースの整備、フォローアップ体制の整備、中間解析も含めたモニタリング体制と最終解析の整備も進んだ。

#### <参考文献>

- 1) 母子保健の主なる統計. 2011
- 2) Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, Ichiba H, Matsunami K, Nishida H. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in

Japan: center variation. Pediatrics 2006;118:e1130-8

3) Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, Fujimura M, Matsuo M. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. Pediatrics. 2009;123:445-50

4) 上谷良行. 平成23年度厚生科学研究「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」報告書

F．健康危険情報  
無し。

G．研究発表  
無し。

H．知的財産権の出願・登録状況  
無し。