

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」

Improvement of NICU practice and team approach cluster randomized controlled trial (INTACT) 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、池田智明、松田義雄、細野茂春、
米本直裕、河野由美

研究協力者 三ツ橋偉子、西田俊彦、豊島勝昭、森 臨太郎、佐々木八十子、内山 温

介入担当者 石井 勉、金井祐二、斎藤朋子、柴崎 淳、下風朋章、杉浦崇浩、高玉育子、
田仲健一、千葉洋夫、豊島万希子、徳増裕宣、中西秀彦、増本健一、松本千鶴、
山口直人、和田 浩

研究要旨

<目的> わが国のハイリスク新生児の予後は国際的には高い水準に維持されている。しかしながら、この予後に施設間差が存在することも事実である。そのため、ハイリスク児に対する診療行為を標準化することで、ハイリスク児の生命および発達予後がさらに向上する可能性がある。そこで、この仮説を検証するために、施設の診療行為を標準化する介入群と従来の診療を続ける非介入群でのハイリスク児の予後の比較試験を実施する。

<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。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で行う。介入項目は、出生体重1500g以下の児の死亡退院に繋がる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）の標準化とした。また、施設の診療に対する組織文化の改善策を提示した。診療行為の標準化のためには、ワークショップの開催とガイドラインの提示を介入施設で実施した。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または3歳時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）、職業ストレス尺度等の医療スタッフに関する項目とした。目標例数は、1群1200例、両群で2400例とした。なお、本研究は臨床研究登録としてUMIN000007064とされた。

<結果>

1. 介入群19施設で平成24年2月から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 月現在、介入群 653 例が、非介入群 661 例、合計 1314 例が登録された。

3.平成 26 年 2 月には予定登録数に達すると推測された。

4.平成 24 年 10 月から平成 25 年 1 月に、介入 19 施設での介入効果の監査を実施した。

5.平成 25 年 9 月から開始される生存退院児の神経発達予後の評価基準を設定した。

6.平成 25 年 2 月現在、本研究に伴う特別な有害事象は報告されなかった。

<考察>この研究は、診療行為および組織文化の解析を行い、診療行為の標準化および組織文化の改善策を提示することで、施設に入院するハイリスク新生児の予後を改善させるものである。従来の単なるガイドラインの作成とその配布に比べて、診療行為の向上がより期待される介入方法と考えられる。したがって、介入群での予後の改善が確実に得られる確率が高いと推測される。

<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今年度も実施された。

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)。そこで、わが国の周産期医療水準を評価するために作成された全国規模のデータベースを分析した結果、出生体重 1500 g 以下のハイリスク児の生存退院率は国際的には優れているが、大きな施設間格差が存在することが明らかとなった 2)。同様に、施設での疾患の診断および診療行為にも大きな施設間差を認めた。すなわち、これらの施設間差を解消することで、さらにハイリスク児の予後を改善できる可能性が示された。

施設間差の改善には、ガイドラインの導入による診療行為の標準化が有用であると言われている。しかしながら、ガイドラインを作成して配布するだけでは、十分に日々の診療行為を改善できないことも事実である。また、改善する必要がある診療行為も多岐に渡る場合には、どの診療行為を優先的に改善させる必要があるかどうかを決定する必要がある。

ある。そこで、蓄積された施設のデータベースを分析することで、その施設で標準化が必要な診療行為を同定することが可能となる。さらに、日常の診療行為には、その施設の組織としての行動が大きく影響することから、組織行動についても改善策を提言する必要がある。

すなわち、ハイリスク児の予後に影響を与える診療行為を標準化することにより、さらなる周産期医療の向上を図ることが可能と思われた。そして、診療行為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こととした。さらには、診療行為の標準化を通じて、組織行動も向上する可能性を期待した。

B．研究方法

1) 対象

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た。最終的に 40 施設が試験への参加を前年度表明した。

2) 方法

対象施設を施設別に介入群 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。

3) 介入

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 6 つの診療行為（母体ステロイド投与、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）が選択された。ただし、母体ステロイド投与については、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、今回の介入項目には適さないと判断し、他の 5 つの診療行為の標準化を介入内容とした。

4) 評価項目

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 および 3 歳時での障害の無い生存率とした。副次評価項目としては、1 歳半までの死亡等の入院児の評価と、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。また、児の発達に関しては、1.5 歳および 3 歳時のフォローアップ評価シートを作成した。また児の生活の質を評価する目的で、米国の HealthActCHQ 社が開発した ITQOL 質問票 ITQOL (Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire) の日本語版の作成を行った。

5) 目標例数

介入群の死亡または重度障害の合併割合の予測改善率から、1 群 1200 例、両群で 2400 例を目標試験対象数とした。

6) 説明と同意

本研究への参加の意思を表明した施設に対して、施設長の同意を得た。施設長の同意が得られた施設では、説明文書を用いて病棟の全てのスタッフに研究内容を十分に説明した。そして、全てのスタッフが十分に本研究の内容を理解し、研究への参加を同意した場合には、同意者のリストを作成して、施設部門長が同意書に署名した。なお、同意者のリストも同意書とともに保管する。一方、登録児の保護者の同意については、本研究の内容を書面で十分に説明し、本研究へのデータ登録について保護者の同意書を得た。

7) 解析

介入群、非介入群で予め決められた方法で評価項目の差を統計的に解析する。

8) 研究実施体制

研究代表者および分担研究者で、さらに、研究代表者の下に研究事業支援室を設置し、研究全体を遂行した。

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。各々の委員会は委員会規定に則り、独立して運営された。データの管理は研究事業支援室で行った。

9) 研究実施期間

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

10) 安全性評価

患児および施設で働くスタッフの有害事象について報告を受ける。重篤な有害事象が発生した場合には、データ安全性評価委員会で試験の安全性について評価する。また、中間解析で試験の有効性あるいは有害性が明らかでない場合にも、データ安全性評価委員会で試験の継続について審議する。

11) 臨床試験登録

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。

12) Web の作成

なお、本研究のさらなる詳細については、<http://www.nicu-intact.org/>で閲覧可能な状態とした。

試験参加施設リスト

青森県立中央病院、秋田大学医学部、埼玉医科大学総合医療センター、川口市立医療センター、日本大学医学部附属板橋病院、国立成育医療研究センター、聖路加国際病院、横浜労災病院、山梨県立中央病院、長野県立こども病院、信州大学医学部、新潟大学医学部、新潟市民病院、石川県立中央病院、福井県立病院、岐阜県総合医療センター、聖隷浜松病院、静岡県立こども病院、浜松医科大学、名古屋第二赤十字病院、名古屋第一赤十字病院、国立病院機構三重中央医療センター、伊勢赤十字病院、日本パプテスト病院、大阪府立母子保健総合医療センター、愛仁会高槻病院、愛染橋病院、市立豊中病院、田附興風会医学研究所北野病院、大阪府済生会吹田病院、和歌山県立医科大学附属病院、鳥取大学医学部附属病院、倉敷中央病院、国立病院機構岡山医療センター、広島市立広島市民病院、県立広島病院、高知県・高知市企業団立高知医療センター、久留米大学病院、国立病院機構長崎医療センター、熊本市市民病院

(倫理面への配慮)

本試験は、ランダム化を伴う介入研究であり、「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)を遵守して実施する。一方、介入研究には参加しないが、ハイリスク児のネットワークデータベース登録を実施している施設についても、同様にデータ収集を続ける。これらの登録情報については、「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。本研究の実施については、研究実施委員会とは独立した中央倫理委員会の承認を得た。また、安全性については、データ安全性評価委員会の承認を得た。また、個々の参加施設については、施設長および参加スタッフの、ハイリスク児の登録については、保護者の書面による同意を得た。

C . 研究結果

1. 介入ワークショップ

前年度の平成 23 年 6 月 21 日倫理委員会の決定を受けて、同年 7 月 11 日に公募開始。同年 11 月 25 日 参加 40 施設の決定(院内倫理審査終了と過去 3 年分のデータ登録)し、同年 12 月 5 日ランダム化 割り付けを完了した。そして、同年 12 月 17、18 日に介入群の施設担当者および看護担当者の研修会を開催した。同様の研修会を平成 24 年 1 月 21、22 日にも開催した。介入担当者の研修が終了後、平成 24 年 2 月 11 日に最初の介入施設のワークショップを開催し、症例の登録を開始した。残りの施設のワークショップはその後も継続して開催し、今年度の同年 6 月 3 日に 19 施設目を終了した。

組織評価については、組織評価プロファイルを、介入群では介入ワークショップ開催時に、非介入群では平成 24 年 4~8 月に送付した。また、診療医師の評価基準である

SPRAT(Sheffield peer review assessment tool)の日本語版の妥当性評価を、本研究の追加研究として平成 24 年 12 月に行った。

2. 症例登録

前年度の平成 24 年 2 月 12 日から症例の登録を開始し、平成 25 年 3 月現在、介入群 653 例が、非介入群 661 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. 介入施設での改善行動の監査

平成 24 年 7 月 7 日研究班第 1 回班会議の時に、介入群担当者の研修会を開催し、介入施設での診療行動の改善計画を検証した。同年 10 月 22 日～平成 25 年 1 月 28 日には、介入施設のフォロー訪問を行い、改善計画の進捗状況を個別に評価するとともに、改善計画への助言を行った。一方、平成 24 年 9 月 8 日には、介入および非介入施設を含め、ネットワークデータベース参加施設全体を対象に、データベースを用いた施設の予後改善策についてのカンファレンス(Database Quality Improvement Conference)を開催した。そして、非介入群でも施設独自に診療行動を改善する方策を担保した。

4. 生存退院児の神経発達予後の評価基準の作成

平成 25 年 9 月には、登録症例の修正 1.5 歳の神経評価が始まるため、1.5 歳および 3 歳時に用いる予後評価シートを確定した。また、ITQOL 質問票についても、内容を確定した。

5. 各種委員会審議結果

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行った。今回の介入には母体への介入項目は含まれていないが、将来の

母体への介入策を検討するため、登録児については詳細な母体情報を収集する。そこで、母体情報の内容、収集方法について倫理審査し、承認を得た(平成 24 年 5 月 10 日付)。

同年 10 月 1 日には、研究参加と同意のプロセスに関する見直しを行い、倫理委員会の審査を受けた。本研究では、早産というコントロールできない緊急の状況での分娩、出生となった母親と児を対象とするため、研究に関する説明と同意のプロセスについて、当初の研究計画書に則って実施することについて、いくつかの問題点が指摘された。第一に、医療者側の説明およびそれを家族が理解するための時間が不十分となるという点である。研究対象となる極低出生体重児の場合、通常、入院治療の内容や見通し、呼吸・循環管理の必要性、脳室内出血の危険性、母乳の重要性などの説明に加え、中心静脈カテーテル使用、輸血・血液製剤・生物学的製剤の使用に関する説明など、説明に少なくとも 1 時間程度かかることは一般的である。この入院時の説明に加え、本研究についての説明と同意取得を行うことは実際的に困難であるという意見があった。また、退院後のフォローアップ、予後調査協力の説明については、特に重篤な状態の児の場合、生存退院できる可能性が極めて低く、むしろ不適切になる場合があるという指摘もあった。

これに対し、次のような手順を踏むこととし、中央倫理委員会で承認を得た(平成 24 年 10 月 24 日付)。

すなわち、家族向けの研究説明を以下の 2 段階に分けて行う。

1) 介入研究としての説明と、母体情報、新生児情報の登録についての説明

2) 上述の説明に加え、退院後のフォローアップについての説明

そして、以上を入院後速やかに説明し、研究参加・協力に関する書面同意を取得する。

研究に関する説明を段階的に行うことで、より時間をかけて十分な説明が可能となると同時に、家族の理解もより正確になり、また救命し得ないような重篤な症例の場合に、退院後の説明を行うなどの不適切に過剰なプロセスを省略することが可能となった。

このような説明と同意のプロセスへの配慮、工夫は、新生児以外の救急医療を対象とした臨床研究でも同様の倫理的課題があるため、応用可能であると考えた。同じ審査委員会で、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

平成 25 年 2 月 2 日の第 3 回全体班会議に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

通常診療業務以外の業務が増える可能性があるため、患児とその家族だけでなく、施設で働くスタッフの有害事象についても報告を受けるシステムとした。有害事象の範囲は、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、統計専門家の解析で、開始前データ等と比較して児の入院中の予後に明らかな差が生じた時は、安全性評価委員会で議論し、研究代表者に勧告することとした。

D . 考察

本研究の介入の特徴は、診療行為の改善のために診療ガイドラインの作成、診療施設別のガイドラインの導入、ガイドライン導入のためのワークショップの開催、組織プロファイルの提供で構成される点である。そのため、

従来のガイドライン作成および配布のみでは診療行為の改善が必ずしも容易でなかった診療行動の改善をもたらすことが可能となる。また、今回の介入施設には、総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターを含むため、診療施設規模に関わりなく介入効果の有効性を示せる可能性がある。さらに、本研究では診療行為のみでなく、施設の周産期医療を提供する組織としての評価を含んでいる。評価対象は医師、看護師、助産師と多職種であるため、職種間の連携の優劣、組織としての改善能力等を直接施設にフィードバックすることができる。事実、今回の介入による改善計画は、看護師および助産師も積極的に関わって作成し、それを実行している。したがって、今回の研究で介入の有効性が示されたなら、全国の総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターに同様の介入が実施できるような体制を構築し、限られた資源で最大限の効果を周産期医療分野で発揮することができる。さらに、このような診療組織に対する介入は、同様にチーム医療が主体である救急医療等の他の医療分野にも広げることが可能である。また、介入効果についてはガイドラインを作成して記録することで、どの施設、どの診療分野でも常時参考とすることが可能となる。

平成 23 年度の研究ですでに診療ガイドラインの完成、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がすでに終了している。平成 24 年度の今年度研究では、児の登録の継続を行い、平成 26 年 2 月には登録児が目標の 2400 例に達する見込みである。また、すでに登録された児で、平成 25 年 9 月から

修正 1.5 歳時の予後の評価が開始されるので、臨床心理士による発達検査を含めた国際比較可能なプロトコールで、脱落なく予後評価を実施しデータを登録する体制を構築した。

極低出生体重児の予後には当然出生前の管理も影響するので、本研究では出生前の母体情報も詳細に収集し、母体管理と児の予後の関係を明らかにする予定である。そして、母体への介入方法の検討も行う。今回の登録児ですでに詳細な母体情報が収集されており、産科因子と予後の関係が明らかになると推測される。

症例の登録は平成 23 年度に開始後順調に進んでおり、平成 26 年 2 月には目標症例数に達する予定である。目標症例数に達した後は、登録児のフォローアップを続けるとともに、今回の研究の非介入施設に対しても、研究の介入群と同等の介入を実施し、非介入群での診療内容の向上を図る予定である。

本研究には中央倫理委員会、諮問委員会、データ安全性評価委員会を独立して設け、研究の倫理性と安全性を確保している。倫理委員会は研究の倫理性の審議を行い、研究計画の変更あるいは追加があった場合には、必ず倫理委員会委員の全員の意見が一致するまで、研究計画の倫理性の審議を行っている。諮問委員会は周産期医療の専門家の立場で必要に応じて意見を述べる事が可能である。さらに、本研究の安全性については、データ安全性評価委員会に審議を依頼している。研究中有害事象については、研究支援室に報告されるシステムとなっているが、重篤な有害事象については、速やかにデータ安全性評価委員会で審議できる体制である。また、介入群と非介入群で死亡あるいは合併所の発症率に明らかな差が生じた場合には、こ

の介入研究の遂行について審議するシステムも確立している。このような外部委員会の設置により、本研究の倫理性と安全性が担保されていると言える。

< 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

E . 結論

平成23年度に開始された本介入研究は、当初の研究計画に従い、研究の倫理性と安全性が担保された状態で、登録症例が蓄積されている。今後は、平成25年9月からフォローアップデータの収集、平成26年2月には新規の症例登録が終了する予定である。

F . 健康危険情報

特に無し。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, Shah PS; the Canadian

Neonatal Network and the Neonatal Research Network of Japan. Comparison of Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants Between Canada and Japan. Pediatrics 130:e957-e965, 2012.

2)Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K. Trends in morbidity and mortality among very low birth weight infants from 2003 to 2008 in Japan. Pediatr Res. 2012;72:531-8

3)Yamasaki C, Totsu S, Uchiyama A, Nakanishi H, Masumoto K, Washio Y, Shuri K, Ishida S, Imai K, Kusuda S. Effect of Bifidobacterium administration on very-low-birthweight infants. Pediatr Int. 54:651-6, 2012

4)Yamasaki C, Uchiyama A, Nakanishi H, Masumoto K, Aoyagi H, Washio Y, Totsu S, Imai K, Kusuda S. Hydrocortisone and long-term outcomes in very-low-birthweight infants. Pediatr Int. 54:465-70, 2012

5) Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan. Pediatr Int. 54:177-81, 2012

3.その他

無し。

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。