

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」

総合研究報告書（平成23年度・24年度）

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 三重大学産婦人科

細野茂春 日本大学小児科

米本直裕 国立精神・神経医療研究センター

河野由美 自治医科大学小児科

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、施設間差の存在を含め、未だ改善の余地は大きい。そこで、周産期医療のさらなる改善のための介入試験を計画し、それを実行する。

< 方法 > 全国の周産期母子医療センターを対象に、予後を向上させる可能性がある診療行為の改善策を提示する介入群と、従来診療を続ける非介入群で、入院する極低出生体重児の予後を比較検討する。この介入計画を実行するために、改善する診療行為の選択、施設の診療プロファイルの解析、組織としての評価、母体介入因子を検討するための母体情報データベースの構築、介入方法を示すガイドラインの作成、試験遂行の倫理性と安全性を担保する組織の構築等、を行った。

< 結果 >

1. 平成 23 年 6 月に介入試験の計画書が確定した。介入効果の評価対象を研究参加施設に日齢 0 で入院する出生体重 400 ~ 1500g の児とした。また、評価ポイントは修正 1.5 歳および 3 歳での障害なき生存退院率とした。目標症例数は両群合わせて 2400 例とした。
2. 同年 7 月に研究計画書が中央倫理委員会で承認された。
3. 同年 11 月に参加施設が確定し、ランダムに介入群 19 施設と非介入群 21 施設に分けた。

4. 介入項目は蘇生、呼吸、循環、栄養、感染管理の 5 つの診療行為から施設の成績に合わせて選択するもので、同年 12 月にガイドラインおよび介入手順書が作成され、介入試験の実施について、安全性評価委員会の承認を得た。
5. 平成 24 年 2 月に介入群に対する介入が開始された。同時に入院したハイリスク児の登録が Web 上で開始された。
6. 平成 24 年 7 月に診療行為のみでなく、診療組織としてのプロフィールの分析を行った。
7. 平成 24 年 6 月に母体情報のデータベースが構築され、中央倫理委員会の承認を得た。
8. 登録開始後 1 年間で 1100 例以上の児が登録され、平成 26 年 2 月には目標数に達する予定である。
10. 登録児のフォローアップ時の評価方法が確立し、フォローアップ体制が構築された。
<考察> 周産期医療の予後向上のための介入試験の研究計画書を研究 1 年目に確定し、その後、1 年目の終了前から症例の登録が開始された。以後の登録は順調に進み、1 年間で 1100 例以上が登録された。したがって、平成 26 年 2 月には目標の 2400 例に達する予定である。また、同時に登録児のフォローアップ体制が整備され、平成 25 年 9 月から予後評価が開始される予定である。一方、本研究による有害事象の報告は現時点で無かった。
<結論> 介入試験の試験計画書の作成、介入の開始、症例の登録と研究計画が順調に進んでいる。

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が、実際には施設間差が存在する (1-3)。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施設間で標準化することで、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ことを検証する介入試験の研究計画を作成しそれを実行することを目的とした。

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)

介入試験である「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) 研究計画書を作成して実施体制を構築し、介入試験を実施する。また、試験実施に必要な委員会を構成する。

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. 産科因子のデータベース作成 松田義雄 (分担)

母体への介入因子を検討するために、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期待される因子の分

析を行う。

5. 介入計画の作成 細野茂春（分担）

極低出生体重児の出生時の標準的な蘇生法を検証し、介入因子とする。

6. 研究デザイン、統計解析計画の作成 米本直裕（分担）

介入試験の実施に必要な統計学検討および解析を行う。

7. 介入児の予後評価 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体制を整備する。

（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

C . 研究結果

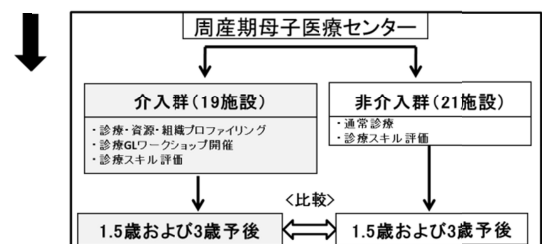
1. 介入試験計画書の作成と試験の実施

平成 23 年 6 月に介入試験の計画書案を作成し、中央倫理委員会に倫理審査を依頼した。審議の結果、同年 7 月 15 日に承認された。試験計画の概要を図 1 に示す。

図 1 試験計画の概要

目的 周産期母子医療センターの診療行為に介入することで、入院する極低出生体重児の予後が改善するかどうかを比較対照試験で実証する。

方法 本研究への参加施設を公募し、診療行為への介入を実施する介入群と従来の診療を続ける対照群に分けて、入院する極低出生体重児の生命、1.5歳および3歳の予後を比較する。介入は参加施設のデータベースの分析から、弱点部分を明らかにし、集中的にワークショップを中心とした介入を実施する。ただし、介入する診療行為は予後に直結する蘇生、呼吸、循環、栄養、感染管理とする。また、母体への管理と予後の関係を明確にし、母体介入方法についても検証を行う。



効果 従来のガイドラインによる診療行為の改善に比べて、ワークショップ等を通じて実施する診療の標準化がより有効であることが示されれば、この手法を他の産期医療施設にも拡大する。その結果、わが国の周産期医療水準がさらに改善する。また、研究を通じた人材育成で周産期医療体制の基盤整備が期待できる。

その後、参加施設の公募を行い、同年 11 月 25 日に参加 40 施設が確定した。そして参加施設をクラスターランダム化し介入群と非介入群に分けたところ、図 2 のように介入群 19 施設、非介入群 21 施設となった。

図 2 参加施設

介入群

- ・ 秋田赤十字病院
- ・ 埼玉医科大学総合医療センター
- ・ 川口市立医療センター
- ・ 国立成育医療研究センター
- ・ 労働者健康福祉機構横浜労災病院
- ・ 聖隷浜松病院
- ・ 浜松医科大学
- ・ 石川県立中央病院
- ・ 信州大学
- ・ 名古屋第一赤十字病院
- ・ 名古屋第二赤十字病院
- ・ 北野病院
- ・ 大阪府立母子保健総合医療センター
- ・ 高槻病院
- ・ 愛染橋病院
- ・ 鳥取大学
- ・ 広島県立広島病院
- ・ 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

非介入群

- ・ 青森県立中央病院
- ・ 日本大学板橋病院
- ・ 聖路加国際病院
- ・ 静岡県立こども病院
- ・ 新潟大学
- ・ 新潟市民病院
- ・ 福井県立病院
- ・ 山梨県立中央病院
- ・ 長野県立こども病院
- ・ 岐阜県総合医療センター
- ・ 国立病院機構三重中央医療センター
- ・ 山田赤十字病院
- ・ 日本パプテスト病院
- ・ 市立豊中病院
- ・ 大阪府済生会吹田病院
- ・ 和歌山県立医科大学
- ・ 広島市立広島市民病院
- ・ 国立病院機構岡山医療センター
- ・ 倉敷中央病院
- ・ 国立病院機構長崎医療センター
- ・ 熊本市民病院

試験計画書の確定とともに介入のための手順書および介入する 5 つの診療行為についての診療ガイドラインを作成した。実際の介入は参加施設でワークショップを開催して行うので、このワークショップを担当する介入担当者を養成した(平成 23 年 12 月 17、18 日、平成 24 年 1 月 21、22 日)。

介入試験に参加した施設に入院した対象児の登録システムを構築し、平成 24 年 1 月 10 日以降はリアルタイムで登録可能とした。そして、同年 2 月 11 日に最初の施設の介入ワークショップを開催したことから、翌日の 2 月 12 日から児の登録を開始した。対象は、研究参加施設に日齢 0 で入院した出生体重 400 ~ 1500g の児とした。

一方、介入試験を遂行するために、研究代表者の施設に周産期研究事業支援室を設置した。また、研究実施者とは独立した中央倫理委員会、データ安全性評価委員会、研究諮問委員会を設けて、研究の倫理性と安全性を担保した。

平成 24 年 2 月 12 日から症例の登録を開始した後、登録数は平成 25 年 3 月には 1311 例以上となり、平成 26 年 2 月には予定登録数

の 2400 例に達すると推測された。また、登録の継続と並行して、平成 24 年 10 ~ 平成 25 年 1 月には介入群での監査を行った。

今回の介入試験では、診療行動のみでなく、組織としての行動改善も目指している。そこで、介入前の組織のプロファイルを解析して提示し、施設自体で改善策を検討することとした。

2. 試験参加施設統括および予後因子の検討

介入試験参加施設を公募したが、試験途中での脱落を最小限にするための指導を行った。また、従来の蓄積されたデータを用いて分析し、在胎 22-24 週 の児の精神運動発達遅滞の発症の 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た。一方在胎 22-24 週 の児の脳性麻痺の 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考えられた。

3. 産科因子のデータベース作成

産科因子と新生児の予後の関係を検証するための詳細な母体情報のデータベースが確立した。このデータベースを用いて、本研究に登録された児の予後を解析することで、適切な母体介入方法が確立できる可能性が示された。

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、母体介入により予後の改善が可能な因子の分析を行った結果、極低出生体重児に対する母体ステロイド投与の効果が、単胎 SGA、絨毛膜羊膜炎合併妊婦で示された。したがって、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。

5. 介入計画の作成

極低出生体重児の出生時の標準的な蘇生法を検証した結果、臍帯血の輸血の死亡回避の効果が示された。ただ、実際の実施方法については今後の検討が必要であった。

6. 研究デザイン、統計解析計画の作成

介入を行う施設の診療プロファイルを提示する解析方法が確立された。また、介入試験全体の統計解析の手法について検討を行い、最終解析方法が示された。

7. 介入児の予後評価 河野由美（分担）

生存退院児の神経発達予後の評価基準の作成が行われ、修正 1.5 歳および 3 歳時に用いる予後評価シートが確定した。また、生活の質を評価する ITQOL 質問票についても、内容を確定した。

一方、予後を評価する臨床心理士の養成が開始された。

D . 考察

介入試験の研究計画書を研究 1 年目に確定し、その後 1 年目の終了前である平成 24 年 2 月から症例の登録が開始された。その後の登録は順調に進み、1 年間で 1100 例以上が登録された。したがって、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、本研究による有害事象の報告は、平成 25 年 2 月末現在で存在しないことから、介入試験の継続については、特段の問題点は指摘されなかった。また、介入研究の有効性

あるは有害性についても、データモニタリングを通じた研究の監視を行い、統計の専門家を通じてデータ安全性評価委員会で必要に応じて審議する予定である。

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。今回母体情報のデータベースが確立されたので、母体因子と新生児の予後の関係が本研究で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。

新生児の介入因子としては、出生時の蘇生と栄養管理の重要性が改めて示されたが、一部はすでに介入項目として改善策が示されていることから、今後はさらに詳細な介入方法の検討が必要と思われる。

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。このような改善項目の導入は、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。

平成 23 年度の研究で確定した試験計画に沿って、介入試験が進捗していると同時に、介入効果をさらに増すための解析も進んでいると言える。

E . 結論

介入試験の試験計画書の作成、介入の開始、症例の登録と研究計画が順調に進んでいる。そして、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

F . 健康危険情報

無し。

G . 研究発表

1. 論文発表

無し。

2. 学会発表

無し。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H . 知的財産権の出願・登録状況

無し。