

201325056A

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」

平成 25 年度

総括・分担研究報告書

平成 26 年 (2014) 3 月

研究代表者 楠田 聡

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」

平成 25 年度

総括・分担研究報告書

平成 26 年 (2014) 3 月

研究代表者 楠田 聡

目次

総括研究報告書

「周産期医療の質と安全の向上のための研究」・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

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

Improvement of NICU practice and team approach cluster randomized controlled trial (INTACT)

研究報告書・・・19

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

分担研究報告書-

新生児科医師の勤務年数と極低出生体重児の生命予後・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・57

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

産科データ作成と入力・・・71

研究分担者 松田 義雄 国際医療福祉大学病院

1500g未満の早産期約2万件の産科的視点からの分析に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・83

(特に出生前ステロイドの有無に関して)

研究分担者 池田 智明 三重大学医学部産婦人科学講座・

超早産児の在胎週数別の疾患頻度と死亡に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・91

研究分担者 細野 茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

周産期医療の質と安全の向上のための研究における

統計解析課題の検討に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・97

研究分担者 米本 直裕 国立精神・神経医療研究センター

介入児の予後評価に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・103

研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科学

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 国際医療福祉大学

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

森 臨太郎、佐々木八十子 国立成育医療研究センター

豊島勝昭 神奈川県立こども医療センター

福井トシ子 日本看護協会

研究要旨

<目的>わが国の周産期医療は、国際的に優れた水準にある。しかしながら、ハイリスク児である極低出生体重児の予後を見ると、死亡あるいは後遺症を回避できない児が存在することも事実である。すなわち、わが国の周産期医療をさらに改善させる余地が存在する。そこでわが国の周産期医療の予後の改善のために有効な介入方法を検証する目的で、周産期母子医療センターを対象とした比較対照試験を実施する。ただし、今回介入する診療行為は、新生児への診療行為なので、同様に予後を改善できる母体への介入行為を検討するために、母体情報のデータベースを同時に構築する。また、すでに蓄積されたデータベースを用いて、介入行為と予後の関係を検討し、有効な介入方法を検討する。さらに、ハイリスク児の発達を含めた長期予後を調査できる体制を構築する。

<対象と方法>

1. 介入試験

全国の周産期母子医療センター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で行う。

2. 母体情報データベース作成

介入試験の対象児の母体情報の詳細を、診療行為を含めて収集し、介入試験終了後に後方視的に有効な介入方法を検証する。

3. 既存データベース分析

厚労省研究班で作成したハイリスク児のデータベースを用いて、予後改善に繋がる因子の解析を後方視的に行う。

4. フォローアップ体制の構築

ハイリスク児の神経学的予後を評価する方法を標準化し、介入試験参加施設で実践できる体制を構築する。

<結果>

1. 介入試験

40 施設が介入試験に参加し、19 施設を介入群とした。平成 24 年 2 月から介入試験が実施され、対象児の登録が開始された。そして、平成 26 年 2 月には目標症例数の 2800 例に達した。一方、平成 25 年 9 月からは、登録児の修正 1.5 歳時の予定データを収集中である。なお、本介入試験に伴う特別な有害事象は報告されなかった。

2. 母体情報に関するデータベースが構築され、登録児の母体データの収集が開始された。収集した母体と児のデータをマッチングさせる作業が進行中である。

3. 母体ステロイド投与がハイリスク児の予後を改善させるが、母体の合併症および胎児の状態により、その効果が変わることが示された。

4. 発達評価シートの作成およびその普及が行われた。

<考察>平成 23 年度の研究で確定した試験計画に沿って、介入試験が実施されている。また、介入試験に伴う種々のシステムの構築も進められている。したがって、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進捗している。

A. 研究目的

近年の周産期医療の進歩により、ハイリスク児の救命率は向上している。しかしながら、救命されたハイリスク児のなかに神経学的障害を伴う児が存在することも事実である。そこで、わが国の周産期医療水準を評価するために、全国規模のハイリスク児のデータベースを厚労省研究班の事業として構築した。その結果、出生体重 1500 g 以下のハイリスク児の生存退院率は平均としては国際的に優れているが、大きな施設間格差が存在することが明らかとなった。同様に、各施設での診療行為にも大きな差を認めた。そのため、周産期母子医療センターの診療行為を標準化することで、施設間の予後の差が解消され、その結果、わが国全体の周産

期医療の水準がさらに改善する可能性が示された。そこで、周産期母子医療センターの診療行為に対してガイドラインに基づく標準化のための介入を行い、介入施設群で治療を受けたハイリスク児の予後が対照群の児に比べて向上するかどうかを検証する目的で介入試験を行った。

一方、今回の介入試験での診療行為は、出生後のハイリスク児の管理が対象であるが、出生前の診療行為も標準化により予後改善に繋がる。そこで、どのような産科領域での診療行為がハイリスク児の予後を改善できるかを検討するために、産科の診療行為に関するデータベースを作成し、今回の介入試験に登録された児の予後から、後方視的に産科の介入方法を検討

することとした。

また、すでに蓄積されたハイリスク児のデータベースを用いて、ハイリスク児の予後改善に寄与する因子を後方視的に解析し、将来の診療行為への介入試験の候補を検討した。

さらに、ハイリスク児の長期予後を評価するシステムがわが国では従来十分に整備されていなかったため、ハイリスク児の長期予後の評価システムを構築することも目的として。

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. 介入試験全体の総括 楠田 聡 (代表)

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、ハイリスク児ネットワークデータベースに 2007～2009 年出生の入院児のデータを登録した 40 施設。

2) 比較方法

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。介入群では、その施設で治療を受けるハイリスク児の予後改善に繋がると考えられる診療行為について、ガイドラインに基づく標準的な診療行為を提示し、治療の標準化を行う。一方、非介入群では従来から施設で実施している診療行為を続ける。

3) 介入方法

周産期医療分野で重要な診療行為について、診療ガイドラインを作成し、そのガイドラインを確実に実践することで、各周産期母子医療センターの診療行為が標準化され、その結果ハイリスク児の予後が改善する可能性がある。ただし、診療行為の改善にはガイドラインの作成とその配布のみでは十分な効果を示さないことがすでに知られている。そのため、本研究では、

ガイドラインの作成とともに、周産期母子医療センターでのガイドライン浸透のための手段として、参加型ワークショップを複数回開催し、実際の診療行為の変容を試みた。介入項目はハイリスク児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 年に薬剤投与が保険適応となった結果、本研究の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。

各診療行為について、科学的根拠に基づくガイドラインを作成した。さらに、介入が必要な診療行為は施設別に異なる可能性があるため、本試験参加施設の極低出生体重児の予後を予めデータベースに登録し、その施設の予後の改善に直結する診療行為を解析して抽出した。そしてその診療行為に効率良く介入を行った。

4) 介入効果の評価

介入効果の評価は、介入群と対照群に入院した極低出生体重児の 1.5 歳および 3 歳時の予後と比較し、介入群での予後の改善をエンドポイントとした。発達予後についても、標準的な評価が可能なように、体制の整備を行った。さらに一部の予後に関しては、国際比較が可能な指標を取り入れた。

5) 評価項目

主要評価項目: 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: 1 歳半までの死亡等の登録児の評価と、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: Sheffield

peer review assessment tool) 等の医療組織としての評価とした。また、児の発達に関しては、1.5 歳および 3 歳フォローアップ時の統一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) の日本語版を作成した。

6) 目標例数

介入群の死亡または重度障害の合併の割合を 20% とし、介入後の改善を 15% と仮定した。したがって、障害なき生存は介入群で 85%、対照群で 80% となる。この割合の差を検出するための有意水準を両側 5%、検出力 80% とした。また、関連領域の研究報告を参考にして、クラスター効果による施設内相関を 0.005 と設定した。その結果、1 施設平均 70 例、1 群 20 施設、計 40 施設とすると、1 群で 1400 例、計 2800 例が必要症例数となった。

7) 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、施設長の研究参加への同意を得た。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した。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。

8) 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。

9) 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。

10) 試験参加施設

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、日本赤十字社山田赤十字病院、日本バプテスト病院、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

2. データ解析および既存データとの比較 藤村正哲(分担)

NICU に勤務する医師の勤務年数と極低出生体重児の予後を、周産期母子医療センターネットワークデータベースを用いて検討する。なお、データは、2009 年のネットワークデータベースに登録されている施設別の極低出生体重児の標準化死亡率(standardized mortality ratio、SMR)と 2005 年及び 2009 年に実施した「新生児集中治療室の施設調査」結果、および調査項目に含まれた「新生児科医師の勤務年数」をデータとして用いる。

3. 産科情報のデータベース作成 松田義雄 (分担)

介入研究に登録されたハイリスク児の母体情報に関するデータベースが構築されたので、研究参加施設で平成 24 年 2 月 12 日から平成 25 年 10 月 31 日までに出生した 1500g 以下の児について、産科側からの母体データならびに新生児の短期予後データの収集を行い、その結果を分析する。

4. 母体因子と予後の解析 池田智明 (分担)

出生前母体ステロイド投与 (antenatal steroids, AS) が新生児予後に及ぼす影響について、周産期母子医療センターネットワークデータベースを用いて、AS の投与適応である妊娠 22 週 0 日～33 週 6 日、かつ出生体重 1,500g 以下で出生した児を対象に検討する。

5. 新生児因子と予後の解析 細野茂春 (分担)

周産期母子医療センターネットワークデータベースの 2007 年から 2011 年の 5 年間に出生し、在胎 24 週以上 28 週未満の児で、大奇形および染色体異常症を伴った児を除外した例を対象とする。在胎期間と新生児疾患の頻度および新生児疾患が生命予後に与える影響について検討する。また、母体ステロイド投与が新生児合併症の頻度に及ぼす影響についても検討する。

6. 統計解析計画の作成と実施 米本直裕 (分担)

介入試験の統計解析に関する課題について検討を行う。また、試験期間中の安全性評価に必要なモニタリングレポート作成のため、児背景 (性別、週数、出生体重)、児の院内情報 (院内死亡、脳室内出血、壊死性腸炎、慢性肺疾患、

敗血症) の集計を行う。

また、必要に応じて介入計画の統計解析方法の見直しを実施する。

7. 介入児の予後評価、臨床心理士の確保 河野由美 (分担)

介入研究の主要評価項目である修正 1.5 歳および 3 歳での「障害なき生存」が多施設間で正確に評価できるように、フォローアップ体制を構築する。そこで、修正 1.5 歳時の予後評価のための成長・発達評価シートを作成して配布する。また、統一した予後評価のため、医師向け Q&A 集の作成と、発達評価に関わる臨床心理士向け研修会を開催する。さらに、対象児の脱落予防と脱落への対応を検討する。一方、本研究の発達評価に使用する新版 K 式発達検査の国際比較の妥当性を、広く国際的に用いられている Bayley III 検査との相関で検証する。また、予後を評価する臨床心理士を研修する。

8. 外部委員会

本研究の倫理性、科学的妥当性、安全性を担保するために、中央倫理委員会、諮問委員会、データ安全性評価委員会の 3 つの外部委員会を設ける。

(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) 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、研究実施主体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。なお、中央倫理委員会は、厚生労働省臨床研究倫理審査委員会報告システム

(<http://rinri.mhlw.go.jp/EditorPage/loginermenu.aspx>) に、倫理審査委員会番号：12000066 として登録した。

C. 研究結果

1. 介入試験

平成 23 年 11 月 25 日に参加 40 施設を決定し、同年 12 月 5 日ランダム化割り付けを完了した。そして、平成 24 年 2 月 11 日に症例の登録を開始した。そして、平成 26 年 2 月 28 日で、目標症例数である 2800 例に達したので、登録を終了した。

組織評価については、介入前の組織評価プロファイルの収集を、介入群および非介入群とも平成 24 年 4～8 月に実施した。また、診療医師の評価基準である SPRAT についても、同様に実施した。

平成 25 年 9 月から、登録症例の修正 1.5 歳時の神経発達評価を開始した。また、評価に用いる統一した予後評価シートを確定した。なお、評価実施を担当する臨床心理士に対して、評価の標準化のための研修会を実施した。さらに、発達評価のための検査が対面で実施できない場合の補完的な評価方法として、電話でのデータ収集方法を確定した。

なお、データ安全性評価委員会でのモニタリングの結果、現時点で研究の中止を検討するような有害事象は起きていないことが確認され

た。

2. データ解析および既存データとの比較 藤村正哲 (分担)

NICU に勤務する医師の勤務年数とその施設に入院した極低出生体重児の予後を検討した。その結果、極低出生体重児の施設別 SMR は、新生児専従医師数、看護師数、NICU 病床数、分娩数と逆相関する傾向があった。すなわち、大規模施設で SMR が低い傾向があった。また、中核医師の勤務年数が 10 年から 20 年までの NICU の SMR が最小値であるが、中核医師の勤務年数が 5 年以下の場合、SMR はもっとも大きくなった。また、上級医師の勤務年数が 20 年以上の場合にも、SMR は増加傾向を示した。したがって、レジデント以上の中核医師が各施設に勤務することが医療水準の維持に重要である。さらに、中核医師の勤務年数が長い場合には、再教育の重要性が示唆された。今後、医師のチームとしての診療力、熟練度をどのように測定するかを検討する必要がある。

3. 産科のデータベース作成

平成 24 年 2 月 12 日より平成 25 年 10 月 31 日までに出生してデータベースに登録された児について分析した。その結果、産科側施設より登録された 2018 例のうち、重複症例や死産症例などを除外した 1849 例が対象症例となった。一方、新生児側からは同時期に 2744 例が登録された。したがって、登録された症例数において、産科側と小児科側での乖離が認められた。次に、施設別に産科より提出された症例数と小児科側で登録された症例数のマッチングを行い、両者の症例数の乖離を検討した。その結果は、産科側と小児科側での乖離がある施設とない施設が混在した。半数以上の施設(31 施設/40 施設)では「小児科側症例数>産科側症

例数」であったが、逆に「小児科側症例数<産科側症例数」である施設(9 施設/40 施設)も存在した。母体情報データベースを用いて母体への介入因子を検討するためには、母体および新生児情報のより正確な登録が求められる。今後は、症例のさらなるマッチングにより、母体因子と児の予後の関係を検討する。

4. 母体因子と予後の解析

出生前母体ステロイド投与が新生児予後に及ぼす影響について、妊娠 22 週 0 日~33 週 6 日かつ出生体重 1,500g 以下の児を対象に検討した。AS 投与群と非投与群全体での比較検討では、AS 投与群において、新生児死亡率は有意に減少した(オッズ比 0.632, 95% CI 0.54-0.72, $p<0.001$)。また、AS 投与群で、脳室内出血(オッズ比 0.76, 95% CI 0.68-0.84, $p<0.001$)、未熟児網膜症(オッズ比 0.74, 95% CI 0.69-0.79, $p<0.001$)の割合は有意に低かった。一方、NICU 退院時に在宅酸素療法を要する慢性肺疾患の割合は、AS 群で有意に高かった(オッズ比 1.18, 95% CI 1.08-1.30, $p<0.001$)。呼吸窮迫症候群の発症は AS 投与による影響を認めなかった(オッズ比 0.99, 95% CI 0.92-1.06, $p=0.721$)。また、PVL(脳室周囲白質軟化症)、壊死性腸炎の発症率についても両群間で有意差を認めなかった。絨毛膜羊膜炎を有する母体への AS は、短期予後および 3 歳時予後ともに改善を示した。また、双胎に対しても有効であると考えられた。しかし、SGA (small for gestational age) 症例に対しての有効性は明らかではなかった。さらに、品胎以上の多胎では、有効性を示すために、ステロイド投与量等について検討が必要である可能性が示唆された。

5. 新生児因子と予後の解析

2007 年から 2011 年の在胎 24 週以上 28 週未満で、大奇形および染色体異常症を伴った児を除外した 8,612 名を対象とした。その結果、在胎 24 週から 27 週児の生存率は在胎期間が増加するにつれて有意に生存率は改善した。合併症に関しても、PVL 以外の疾患頻度は、在胎期間が増加するにつれて低下した。生存に関わる因子は、母体ステロイド投与は死亡率を低下させ、空気漏出、頭蓋内出血、壊死性腸炎、特発性腸穿孔、敗血症等の合併症は死亡率を高めた。一方、呼吸窮迫症候群の有無は生存率に影響を与えなかった。サブ解析で、母体ステロイド投与は、在胎期間 24-27 週、特に在胎 24 週の児の生存に有意に寄与していた。ただし、壊死性腸炎、特発性腸穿孔は投与群で発症率が高かった。感染症の頻度には差が無かった。今後は、介入因子である出生時の蘇生、特に臍帯血輸血の効果について検討を行う必要がある。

6. 統計解析計画の作成と実施

試験期間中の安全性評価に必要なモニタリングレポートとして、児背景(性別、週数、出生体重)、児の院内情報(院内死亡、脳室内出血、壊死性腸炎、慢性肺疾患、敗血症)を調査項目とした。なお、参照情報として、本研究のベースラインデータ(介入前;2007-2009 年)、周産期母子医療センターネットワークデータベース(2010-2011 年)を用いた。その結果、対象児背景の均一性、試験進捗の安全性に問題がないことを確認した。ただし、一部の施設においてデータ入力の問題が明らかになり、研究班事務局から改善指導が行われた。

一方、試験計画時からの参加施設数の拡大(30 から 40 施設)、試験登録開始からの症例登録数の推移から、施設内相関(級内相関係数 ICC: Intraclass-correlation co-efficient)の検討を加味し、サンプルサイズの再検討を行っ

た。その結果、施設内相関は試験開始前の推計と同等であったが、参加施設数の増加のため、最終的には両群で 2800 例必要であることが明らかになった。

7. 介入児の予後評価、臨床心理士の確保

修正 1.5 歳の予後評価として、障害の定義に基づき障害なき生存 (intact survival) がもれなく評価できるよう、研究参加施設に対象人数分の評価シート、問診票、ITQOL 調査用紙を平成 25 年 6 月に送付し、同年 9 月から修正 1.5 歳時の評価を開始した。また、評価プロトコルの周知のために、フォローアップ担当医向けに、事前にアンケート調査を行い、予後評価を行う上で注意すべき点を項目毎に解説した Q & A 集第 1 版を作成して説明会を行った。さらに、予後評価を開始した後も再度説明会を開催し、フォローアップ Q & A 集第 2 版を作成した。一方、フォローアップ担当臨床心理士向け研修会を別途 2 回開催した。4 名の講師による講義と質疑応答を行い、研究参加施設 33 施設 35 名と研究協力施設 6 施設 9 名の臨床心理士が参加した。

対象の脱落を予防し確実にフォローアップが実施できるように、各施設の担当医あてに対象児のフォローアップ健診期間開始の約 2 か月前に研究支援室からアラートメールを送信するシステムに加え、フォローアップ健診期間終了(修正 24 か月)の 2 か月前にデッドラインのアラートメールを送信するシステムを加えた。一方、予後評価脱落例への対応として、予後把握のために電話・メール・郵送でのインタビューガイドを作成した。保護者とコンタクトが取れる場合には、同意のもと、電話・メール・郵送による予後調査票に沿ったインタビューにより予後把握を行うこととした。

新版 K 式発達検査の国際比較の妥当性の検

証として、新版 K 式発達検査と海外の研究で普及している Bayley III の相関関係の検証を極低出生体重児 124 名で行った。

8. 外部委員会

1) 中央倫理委員会

平成 25 年 12 月に目標症例数を 2400 例から 2800 例に増加させる研究計画書の変更案について、平成 26 年 2 月には電話で発達評価データの収集を行うための研究計画書の改定について審査を依頼し、承認を受けた。

2) 諮問委員会

平成 25 年 7 月に、他の臨床研究への参加に関する審議を依頼した。その結果、エリスロポエチンによる未熟児脳性麻痺を予防する治療法の研究 (EPOC スタディー) への参加を妨げないこと、EPOC へ参加し試験薬が投与された場合には、その症例の EPOC 参加に関する情報を本介入研究側でも共有することが決定された。

3) データ安全性評価委員会

平成 25 年 7 月および平成 26 年 2 月に委員会が実施された。審議内容は、データ安全性評価委員会規定の改訂、モニタリングレポートの確認(対象児の登録推移、データ収集状況、介入実施状況、登録対象児の背景(郡別の集計)、院内死亡および重篤な疾患の発生割合(INTACT 開始前後、NRN データベースとの比較)、報告された有害事象、である。審議の結果、データ登録については、登録の遅延や登録状況の施設間でのばらつきを認めたので、研究支援室を通じて、登録の督促、欠測データの問い合わせ、特に登録が滞る施設に対するきめ細かな対応を、継続して行うよう求められた。次に、研究開始後登録されたデータや有害事象報告のあった症例を検討する限り、院内死亡、脳室内出血、壊死性腸炎、慢性肺疾患、敗血症などの発

生の増加など、特に研究の中止を検討するような有害事象は起きていないことが確認された。

D. 考察

平成 24 年 2 月から開始された症例登録は、平成 26 年 2 月に目標症例数に達した。一方、平成 25 年 9 月からは、退院児の修正 1.5 歳の神経発達評価が開始された。また、ハイリスク児の予後に影響する産科の診療行為についても、産科情報のデータが収集された。したがって、研究計画全体が当初の研究計画書に従い遂行されていることが示された。一方、現時点では、明らかな有害事象を認めないこと、介入によるハイリスク児の予後の悪化を認めないことから、研究の安全性については、特に問題は存在しないと判断される。

分担研究では、産科データベースについては、登録が順調に行われているが、産科登録例と新生児登録例で乖離が認められ、今後両者の正確なマッチング作業が必要である。一方、既存のデータベースを用いた後方視的研究でも、種々の予後改善因子が明らかとなり、今後の介入試験での検証が待たれるところである。

予後評価については、評価方法の標準化が行われ、正確に介入効果を判定できるシステムが構築された。また、脱落例に対する補完検査方法も確立し、データの欠損例を極力減らすことが可能となった。

今後も登録児の長期予後の評価を継続して本研究の介入効果を確認するとともに、わが国の周産期医療の予後をさらに改善するために必要な介入因子を検証する方針である。

E. 結論

介入試験が順調に進み、予定症例数に平成 26 年 2 月に達した。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構築、フォローアップ体制の整備も行われた。したがって、研究計画書に従い、研究が遂行されていることが示された。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者

楠田 聡

1) Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA; C-CREW

Investigators. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 2013;132:811-8

2) Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Nakanishi H, Totsu S; for Neonatal Research Network, Japan. Identification of practices and morbidities affecting the mortality of very low birth weight infants using a multilevel logistic analysis: clinical trial or standardisation? *BMJ Open* 2013;3:e003317

3) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network, Japan. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics* 2013;132:62-71

4) Washio Y, Uchiyama A, Nakanishi H, Totsu S, Masumoto K, Kusuda S. Hemodynamic analysis in infants with late-onset circulatory collapse. *Pediatr Int* 2013;55:582-8

5) 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.
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; for the NICU-Network, Japan. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low birth weight infants in NICU-Network. *Pediatr Int*53:1051-8, 2011
- 11) Kusuda S, Takahashi N, Saitoh T, Terai M, Kaneda H, Kato Y, Ohashi A, Watabe S, Joh-O K, Hirai K. Survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high risk infan. *Pediatr Int*53:368-73, 2011
- 12) Mori R, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr*159:110-114, 2011
- 13) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of very-low-birthweight infants at 3 years of age born in 2003-2004 in Japan. *Pediatr Int.* 53:1051-8, 2011
- 14) 横尾京子, 楠田聡, 盆野元紀, 宇藤裕子, 福井トシ子, 藤村正哲. 新生児医療における医師と看護師の協働 NICU・GCUにおける看護師の業務に関する展望 日本未熟児新生児学会雑誌 23:306-312, 2011
- 15) 楠田聡. 【生殖医療と周産期医療の今後】周産期医療体制の今後. 産科と婦人科 78: 871-875, 2011
- 16) 楠田聡. 【小児科医が知っておきたい最近の新生児医療】新生児医療の現状と医療の標準化 小児内科 43:1164-1169, 2011
- 17) 板橋家頭夫, 堀内 勁, 楠田聡, 加部一彦, 猪谷泰史, 中村敬, 藤村正哲, ハイリスク新生児医療全国調査小委員会. 2005年に出生した超低出生体重児の死亡率. 日本小児科学会雑誌 115:713-725, 2011
- 分担研究者
藤村正哲
- 1) 藤村正哲. 新生児集中治療の質と評価を考える. 日本未熟児新生児学会雑誌 2011;1:6-12
- 2) 板橋家頭夫, 堀内勁, 藤村正哲, 他. 2005年に出生した超低出生体重児の死亡率. 日本小

児科学会雑誌 2011;115:713-725

3) Uehara R, Miura F, Itabashi K, Fujimura M, Nakamura Y. Distribution of birth weight for gestational age in Japanese infants delivered by cesarean section. *J Epidemiol.* 2011;21:217-22.

松田義雄

1) Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril* 2012;98(4):922-928

2) Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012j

doi:10.1111/j.1447-0756.2012.01990.x o

3) Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S. Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: A case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network Database. *J Epidemiol* 2011; 21 (1) : 61-66

4) Matsuda Y, Hayashi K, Shiozaki A, Kawamichi Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa: case-cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(6):538-546

5) Matsuda Y, Hayashi K, Shiozaki A, Kawamichi Y, Satoh S, Saito S. The impact of maternal age on the incidence of obstetrical complications in Japan. *J Obstet. Gynaecol. Res.* 2011;37(10): 1409-1414.

6) Shiozaki A, Matsuda Y, Hayashi K, Satoh S, Saito S. Comparing of risk factors for major obstetric complications between Western countries and Japan: A case-cohort study. *J Obstet. Gynaecol. Res.* 2011;37(10):1447-1454

7) Shiozaki A, Matsuda Y, Hayashi K, Satoh S, Saito S. Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension/pre-eclampsia in Japan. *J Reprod Immunol.* 2011;89:133-139

池田智明

1) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Nobori T, Mizutani H. Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. *Int J Hematol.* 97(3) 345-50 2013

2) Fukuda K, Hamano E, Nakajima N, Katsuragi S, Ikeda T, Takahashi JC, Miyamoto S, Iihara K. Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53(8) 565-70 2013

3) Horio H, Kikuchi H, Ikeda T. Panel Data Analysis of Cardiotocograph (CTG) Data *Stud Health Technol Inform* 192 1041 2013

4) Tsuji M, Ohshima M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T, Matsuyama T. A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. *Exp Neurol.* 247 218-225 2013

5) Katsuragi S, Kamiya C, Yamanaka K, Neki

- R, Miyoshi T, Iwanaga N, Horiuchi C, Tanaka H, Yoshimatsu J, Niwa K, Ikeda T. Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. *Am J Obstet Gynecol.* 209 452e1-6 2013
- 6) Katsuragi S, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisak H and Morisaki T. Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *Journal of Perinatology* 33 484-485 2013
- 7) Miyoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Horiuchi C, Kawasaki K, Kamiya CA, Sasaki Y, Osato K, Neki R, Yoshimatsu J. Retrospective Review of Thoracoamniotic Shunting Using a Double-Basket Catheter for Fetal Chylothorax. *Fetal Diagn Ther.* 34(1) 19-25 2013
- 8) Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W. Safety and Efficacy of Implantable CardioverterDefibrillator During Pregnancy and After Delivery. *Circ J.* 77(5) 1166-70 2013
- 9) Katsuragi S, Ikeda T, Noda S, Onishi J, Ikenoue T, Parer JT. Immediate newborn outcome and mode of delivery: Use of standardized fetal heart rate pattern management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26(1) 71-4 2013
- 10) Ishikane S, Hosoda H, Yamahara K, Akitake Y, Kyoungsook J, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Miyazato M, Kangawa K, Ikeda T. Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increases neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Transplantation.* 96(8) 697-706 2013
- 11) 大里和弘、池田智明 「母体安全への提言」を通じた再発予防対策. *周産期医学* 43(1) 13-17 2013
- 12) 池田智明. 平成 22 年/平成 23 年日本産科婦人科学会による悉皆調査報告 妊娠分娩と脳卒中. *The Mt. Fuji Workshop on CVD 2013*
- 13) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T. Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia:-nationwide survey in Japan-. *Circ J* 76(2) 469-76, 2012
- 14) Takahashi JC, Ikeda T, Iihara K, Miyamoto S. Pregnancy and delivery in moyamoya disease: results of a nationwide survey in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 52(5) 304-10 2012
- 15) Katsuragi S, Ikeda T, Noda S, Onishi J, Ikenoue T, Parer JT. Immediate newborn outcome and mode of delivery: Use of standardized fetal heart rate pattern management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 3 2012
- 16) Ohuchi H, Tanabe Y, Kamiya C, Noritake K, Yasuda K, Miyazaki A, Ikeda T, Yamada O. Cardiopulmonary Variables During Exercise Predict Pregnancy Outcome in Women With Congenital Heart Disease. *Circ J.* 12 2012
- 17) Shiozaki T, Tabata T, Motohashi T, Kondo E, Tanida K, Okugawa T, Ikeda T. Preoperative management of patients with

- gynecologic malignancy complicated by existing venous thromboembolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 164(1) 85-8 2012
- 18) Ohshima M, Yamahara K, Ishikane S, Harada K, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Miyazato M, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Kodama M, Kangawa K, Ikeda T. Systemic transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells suppresses Th1 and Th17 T cell responses in experimental autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol.* 53(3) 420-8 2012
- 19) Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, Kamiya C, Sasaki Y, Osato K, Miyoshi T, Kawasaki K, Horiuchi C, Kobayashi Y, Ueda K, Yoshimatsu J, Niwa K, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N, Ikeda T. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 24;76(9) 2249-54 2012
- 20) Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Ikeda T. Progesterone and allopregnanolone exacerbate hypoxic-ischemic brain injury in immature rats. *Exp Neurol* 233(1) 214-20 2012
- 21) Ohshima M, Tsuji M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T. Cerebral blood flow during reperfusion predicts later brain damage in a mouse and a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp Neurol* 233(1) 481-9 2012
- 22) Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, Katsuragi S, Kawasaki K, Miyoshi T, Sasaki Y, Osato K, Murohara T, Ikeda T. Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot. *Circ J* 76(4) 957-63 2012
- 23) Niwa K, Akagi T, Aomi S, Hata Y, Ikeda T, Matsuda Y, Nakanishi N, Nakatani S, Shiraishi I, Terui K. Guidelines for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women With Heart Disease(JCS2010). *Circulation Journal* 76(1) 240-260 2012
- 24) 梅川 孝、杉山 隆、杜 沁文、佐川典正、池田智明. 母体の脂質摂取量増加が次世代の血圧ならびに糖脂代謝へ与える影響について. *日本内分泌学会雑誌* 88 (1) 275 2012
- 25) 村林奈緒、池田智明 周産期心筋症(産褥心筋症). *産科と婦人科 別刷* 79(9) 1126-1129 2012
- 26) 神元有紀、杉山 隆、池田智明 妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠. *産科と婦人科* 79(4) 82-87 2012
- 27) 神元有紀、池田智明 海外における定義との比較. *周産期医学* 42(4) 431-434 2012
- 28) Katsuragi S, Ueda K, Yamanaka K, Neki R, Kamiya C, Sasaki Y, Osato K, Niwa K, Ikeda T. Pregnancy-associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with marfan syndrome. *Circ J.* 75(11) 2545-2551, 2011.
- 29) Neki R, Fujita T, Kokame K, Nakanishi I, Waguri M, Imayoshi Y, Suehara N, Ikeda T, Miyata T. Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol.* 94(2) 150-155, 2011.
- 30) Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, Nakatani S, Murohara T, Tomoike H, Ikeda T. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive

- disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ J.* 25; 75(8) 1975-81, 2011.
- 31) Harada K, Yamahara K, Ohnishi S, Otani K, Kanoh H, Ishibashi-Ueda H, Minamino N, Kangawa K, Nagaya N, Ikeda T. Sustained-release adrenomedullin ointment accelerates wound healing of pressure ulcers. *Regul Pept.* 168(1-3) 21-26, 2011.
- 32) Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J, Ikeda T. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res.* 37(1) 58-63, 2011.
- 細野茂春
- 1) Ghavam S, Batra D, Mercer J, Kugelman A, Hosono S, Oh W, Rabe H, Kirpalani H. Effects of Placental Transfusion in Extremely Low Birth Weight Infants: Meta-analysis of Long and Short term outcomes. *Transfusion.* (in press)
- 2) Munakata S, Okada T, Okahashi A, Yoshikawa K, Usukura Y, Makimoto M, Hosono S, Takahashi S, Mugishima H, Okuhata Y. Gray matter volumetric MRI differences late-preterm and term infants. *Brain Dev.* 35;10-6:2013
- 3) 横山直樹, 細野茂春. 早産児の黄疸管理ベ
ストプラクティスー早産児核黄疸対策への提
言ー. *日本未熟児新生児学会雑誌.*
25;147-150. 2013
- 4) Nagano N, Okada T, Yonezawa R, Yoshikawa K, Fujita H, Usukura S, Makimoto M, Hosono S, Fujita Y, Takahashi S, Mugishima H, Yamamoto T. Early postnatal changes of lipoprotein subclass profile in late preterm infants. *Clin Chim Acta.* 2012;18:109-12
- 5) Guillén U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, Whyte RK, Boyle E, Vento M, Widness JA, Kirpalani H. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin Perinatol.* 36;244-7: 2012
- 6) 細野茂春. 臍帯血ミルキング. *周産期医学.* 42;581-584:2012.
- 7) 細野茂春. 臍帯ミルキング. *小児科診療.* 75;1519-1523:2012
- 8) 細野茂春. 外科疾患を伴わない低出生体重児の長期予後. *小児外科.* 44;1035-1039: 2012.
- 9) Hosono S. Clinical Experience of Cord Blood Autologous Transfusion. *Regenerative Medicine Using Pregnancy-specific Biological Substances* (Niranjan Bhattacharya, Phillip Stubblefield eds.). pp75-83, Springer Ltd. London., 2011
- 10) 細野茂春. 出生時の循環血液量の重要性. *周産期医学.* 41; 73-75:2011
- 11) 細野茂春. 新生児輸血領域に関する国際共同研究. *周産期学.* 41;1219-1221:2011
- 12) 細野茂春. 胎盤血輸血. *周産期医学.* 41;906-907:2011
- 13) 細野茂春. 超早産児の輸血回避と臍帯ミルキング法、その効果. *EBM 小児疾患の治療* 2011-2012 (五十嵐隆 監修), pp666-672. 中外医学社, 東京, 2011
- 14) 細野茂春: I 出生児のその他のケア. 1. 臍帯結紮のタイミング. *日本版救急蘇生ガイド*

ドライン 2010 に基づく新生児蘇生法テキスト
(改訂第 2 版)(田村正徳 監修)pp98, メディ
カルビュー社, 東京, 2011

米本直裕

1) Akahira-Azuma M, Yonemoto N, Ganzorig B,
Mori R, Hosokawa S, Matsushita T, Bavuusuren
B, Shonkhuuz E. Validation of a
transcutaneous bilirubin meter in Mongolian
neonates: comparison with total serum
bilirubin. *BMC Pediatr.* 2013 Sep
27;13(1):151.

2) Maruyama H, Nakamura M, Yonemoto N,
Kageyama M. Thrombocytopenia at birth is a
predictor of cholestasis in infants with
small for gestational age. *Acta Med Okayama.*
2013 Aug;67(4):219-25.

3) Ueda K, Bailey DB Jr, Yonemoto N, Kajikawa
K, Nishigami Y, Narisawa S, Nishiwaki M,
Shibata M, Tomiwa K, Matsushita A, Fujie N,
Kodama K. Validity and reliability of the
Japanese version of the family needs survey.
Res Dev Disabil. 2013 Oct;34(10):3596-606.

4) Yonemoto N, Dowswell T, Nagai S, Mori R.
Schedules for home visits in the early
postpartum period. *Cochrane Database Syst
Rev.* 2013 Jul 23;7:CD009326.

5) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S,
Fujimura M; Neonatal Research Network,
Japan. Outcomes of infants born at 22 and 23
weeks' gestation. *Pediatrics.* 2013
Jul;132(1):62-71.

6) Sasaki H, Yonemoto N, Hanada N, Mori R.
Methods for administering subcutaneous
heparin during pregnancy. *Cochrane Database
Syst Rev.* 2013 Mar 28;3:CD009136.

7) Maruyama H, Kitajima H, Yonemoto N,
Fujimura M. Frequent use of fresh frozen

plasma is a risk factor for venous
thrombosis in extremely low birth weight
infants: a matched case-control study. *Acta
Med Okayama.* 2012;66(1):61-6.

8) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S,
Fujimura M. Outcomes of
very-low-birthweight infants at 3 years of
age born in 2003-2004 in Japan. *Pediatr Int.*
2011 Dec;53(6):1051-8.

9) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S,
Fujimura M; NICU Network, Japan. Neonatal
correlates of adverse outcomes in very
low-birthweight infants in the NICU Network.
Pediatr Int. 2011 Dec;53(6):930-5.

10) Nagai S, Yonemoto N, Rabesandratana N,
Andrianarimanana D, Nakayama T, Mori R.
Long-term effects of earlier
initiated continuous Kangaroo Mother
Care (KMC) for low-birth-weight (LBW)
infants in Madagascar. *Acta Paediatr.* 2011
Dec;100(12):e241-7.

河野由美

1) 河野由美: わが国におけるフォローアップ
体制の構築とそのプロダクト. *周産期新生児
誌* 117:2 109-112, 2013

2) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S,
Fujimura M; Neonatal Research Network,
Japan. Outcomes of infants born at 22 and 23
weeks' gestation. *Pediatrics*
2013;132:62-71

3) Suzuki Y, Takahashi N, Yada Y, Koike Y,
Matano M, H Nishimura, Kono Y:
Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a
newborn infant born to a mother with Sjogren
syndrome antibodies. *J perinatol* 33:569-571,
2013

4) 河野由美: 極低出生体重児のフォローアッ

プ体制の整備 周産期医学 43(5), 641-645, 2013

5) 河野由美: 長期フォローアップと多種職連携 周産期医学 43(3), 345-348, 2013

6) 河野由美: 早産・低出生体重児の生存と長期予後 小児科 2012;53:1015-1022

7) Kojima K, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Matano M, Kono Y, Momoi MY. White-matter damage in a neonate with disseminated herpes simplex virus infection. *Pediatr Int.* 2012;54:409-12

8) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of very low birth weight infants at three years of age born in 2003- 2004 in Japan. *Pediatr Int* 2011;53:1051-8

9) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low birth weight infants in NICU-Network. *Pediatr Int* 2011;53:930-93

10) Kawamata R, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Kono Y, Momoi MY. Cytokine profile of a premature infant with early onset

listeriosis. *Pediatr Int.* 2011;53:386-8

11) 河野由美: 極低出生体重児のキャリーオーバー 保健の科学 2011;53:540-545

12) 河野由美: 超低出生体重児の予後と支援 小児内科 2011;43:1170-1174

2. 学会発表

1) Nishida T, Mori R, Toyoshima K, Mitsuhashi H, Sasaki H, Yonemoto N, Kono Y, Uchiyama A, Fujimura M, Kusuda S. Collaborative Quality Improvement of Clinical Practice for Very Low Birth Weight Infants in Japan [INTACT] - Study Protocol -, Evidence Live 2013 in Oxford.

H. 知的財産権の出願・登録状況
無し。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Nakaniishi H, Totsu S; Neonatal Research Network, Japan.	Identification of practices and morbidities affecting the mortality of very low birth weight infants using a multilevel logistic analysis: clinical trial or standardisation?	BMJ Open	3	e003317	2013
Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network, Japan.	Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation.	Pediatrics	132:	62-71	2013