

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、福井トシ子

介入担当者および拡大支援班 荒堀仁美、諫山哲哉、石井 勉、石川 薫、板橋家頭夫、臼田
東平、宇都宮剛、及川朋子、大木康史、大城 誠、大槻克文、大橋 敦、岡崎弘美、
小澤未緒、甲斐明彦、垣内五月、金井祐二、樺山知佳、釜本智之、河田宏美、川戸 仁、
神田 洋、北島博之、北野裕之、木原裕貴、久保隆彦、小谷 牧、小林正樹、齋藤慎子、
齋藤朋子、佐々木禎仁、佐藤 尚、佐藤美保、柴崎 淳、下風朋章、白井憲司、杉浦崇浩、須藤
美咲、諏訪敏幸、高玉育子、高原賢守、高見 剛、田仲健一、田村明子、千葉洋夫、
當間紀子、徳増裕宣、豊島万希子、中田裕生、中西秀彦、林 和俊、羽山陽介、廣間武彦、盆野
元紀、増谷 聡、増本健一、松本千鶴、南 宏尚、南宏次郎、宮田昌史、宗像 俊、
村澤裕一、森崎菜穂、山口直人、山口解冬、横山岳彦、和田 浩、渡辺達也、杉浦崇浩

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。これは、行政による周産期医療体制の整備と、産科および新生児管理の医学的進歩の結果である。しかしながら、児の未熟性が強い極低出生体重児のようなハイリスク児の予後を見ると、未だ死亡あるいは後遺症を認める例が存在し、さらなる改善の余地が存在する。そこで、周産期母子医療センターの医療行為へ介入することで、周産期医療の予後がさらに改善するかどうかを検証する比較対照試験を実施する。

<対象と方法> 本介入研究への参加を表明した全国の 40 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を対象とした。対象施設をクラスターランダム化し、介入群 19 施設、対照群 21 施設を決定した。介入方法は、極低出生体重児の予後に直接関係することが知られている蘇生、呼吸、循環、栄養、感染管理の 5 つの診療行為に対して、ガイドラインとワークショップを通じて診療行為を標準化することである。評価方法は、入院した極低出生体重児の生命予後、修正 1.5 歳および 3 歳時の発達予後である。目標症例数は、介入効果の有効性を統計的に示すために、両群で 2800 例必要とした。また、極低出生体重児

の予後の改善には産科管理も影響するため、産科因子に関するデータベースを作成し、産科因子と極低出生体重児の予後を比較検討する。そして、予後改善のために必要な産科での介入行為を同定する。一方、介入内容は単に診療行為のみに留まらず、医療スタッフの組織としての行動についても分析を加えて改善策を提示する。

<結果>平成 24 年 2 月より介入による比較研究が開始された。同時に介入効果を判定する極低出生体重児の予後データを収集する症例登録も開始された。一方、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、産科情報のデータベースを構築してデータの登録を行った。さらに、周産期母子医療センターで勤務する医療スタッフの組織としての行動についても、ワークショップで評価と指導を行うことで、医療スタッフ間の協働体制を支援した。そして、平成 26 年 2 月に、登録児が両群で約 2800 例となり目標症例数に達した。また、すでに登録された児の 1.5 歳時の予後の登録が平成 25 年 9 月から開始された。今後、登録データの解析を行うとともに、発達予後データの収集を継続する。一方、本介入研究による明らかな有害事象は認めていない。

<考察>研究計画書に従い順調に研究が進捗している。また、この研究の特色は、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体制の改善策を提示することで、施設に入院するハイリスク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。

<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

わが国の周産期医療は、国際的に優れた水準にある。これは、厚生労働省の周産期医療体制整備指針に則り実施された周産期医療体制の整備と、産科管理および新生児管理の医学的進歩の結果である。しかしながら、児の未熟性が強い極低出生体重児の予後を見ると、未だ死亡あるいは後遺症を認める児が存在し、さらなる改善の余地が存在する。そこでこのようなハイリスク児の予後をさらに改善させるために必要な対策を講じる目的で、周産期母子医療センターを対象とした周産期の医療行為への介入の有効性を検証する比較対照試験を実施する。

本研究を実施した背景としては、全国の周産期母子医療センターを対象に構築した、極低出生体重児のネットワークデータベースの分析の結果がある。すなわち、わが国の極低出生体重児の予後は諸外国に比べて特に良好である

が、合併症を含めた予後および診療内容を施設間で比較すると、大きな格差が認められた。すなわち、各施設とも改善すべき診療行為が存在すると推測された。したがって、各施設の診療行為を標準化し、この施設間格差を是正することで、さらにわが国の周産期医療の水準が向上すると考えられた。

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。結果的に 40 施設が研究への参加を表明した。

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で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の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、実際の診療行為の改善を試みた。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 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、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、介入群と対照群の施設に入院した極低出生体重児の 1.5 歳および 3 歳時の予後を比較し、介入群での予後の改善を検証目標とした。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: Sheffield peer review assessment tool) 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 歳フォローアップ時の評価シートを作成して評価方法を統一した。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て用いる。

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% と仮定する。そのとき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には、有意水準を両側 5%、検出力 80% とし、関連する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 1400 例、計 2800 例必要となった。

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る。

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. 産科データベースの作成

今回の介入行為には、産科の診療行為を含まない。一方、ハイリスク児の予後には産科の診療行為も大きく影響する。そこで、産科情報のデータベースを構築して、産科の診療行為とハイリスク児の予後の関係を明らかとする。

10. 研究実施体制

研究代表者および分担研究者で研究体制を構築し、さらに、研究代表者の下に研究支援室を設置して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支援室で行った。

11. 研究実施期間

研究期間 2011年7月～2018年8月

介入期間 2011年10月～2014年3月

登録期間 2012年1月～2014年3月

追跡期間 2012年1月～2017年3月

12. 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な場合にも、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。

13. 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。

14. Webの作成

本研究のさらなる詳細については、研究班のホームページを作成し、常時閲覧可能な状態とした(<http://www.nicu-intact.org/>)。

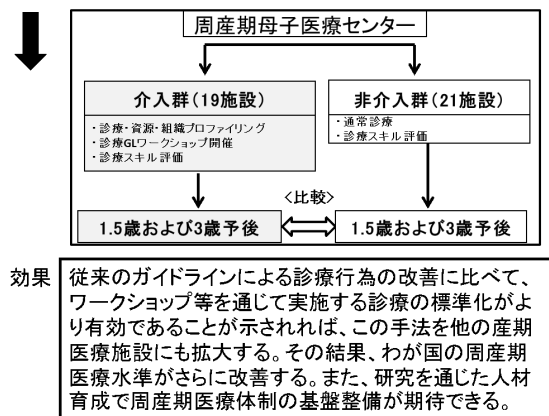
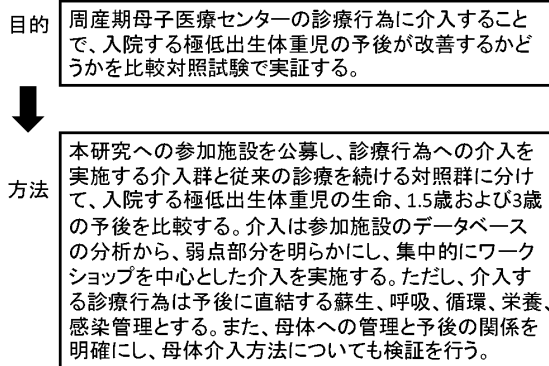
15. 試験参加施設リスト

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、日本赤十字社山田赤十字病院、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

16. 研究の流れ

研究の流れを図1に示す。

図1 研究の流れ図



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. 介入の実施

平成 23 年 6 月 21 日中央倫理委員会の試験の承認決定を受けて、同年 7 月 11 日に参加施設の公募を開始した。同年 11 月 25 日参加 40 施設が決定し、同年 12 月 5 日ランダム化割り付けを完了した。そして、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、介入担当者の育成が終了した。そして、平成 24 年 2 月 11 日に最初の介入施設でのワークショップを開催し、施設介入および症例の登録を開始した。介入ワークショップはその後も継続し、同年 6 月 3 日に 19 施設全てで終了した。

組織評価については、介入前の組織評価プロファイルを、介入群および非介入群に平成 24 年 4～8 月に収集した。また、診療医師の評価基準である SPRAT についても、同様にデータを収集した。

2. 介入施設での改善行動の監査

介入実施施設に対しては、平成 25 年の 9 月から、2 回目の訪問指導を実施し、診療行為の標準化の遵守状況を監査した。2 回目の訪問指導は、平成 25 年 10 月に終了した。

3. 症例登録

平成 24 年 2 月 12 日から症例の登録を開始し、平成 26 年 2 月 28 日で、目標症例数である 2800

17. 研究計画書

追加資料に試験実施計画書最新版を示す。

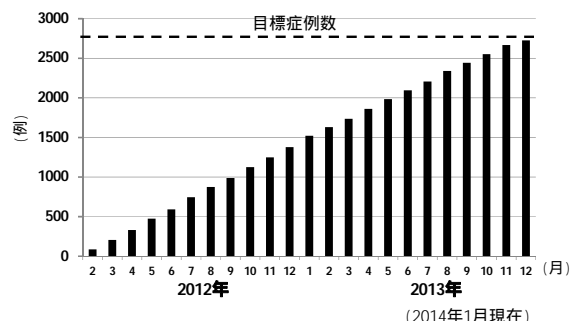
(倫理面への配慮)

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

例に達したので、登録を終了した。

登録開始後の累積登録数を図 2 に示す。

図 2 累積登録数



4. フォローアップ

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、評価に用いる予後評価シートを確定した。なお、発達評価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。

また、平成 26 年 2 月の本研究班会議において、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を実施することを決定した。

5. 各種委員会審議結果

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、審議を依頼した。その結果、平成 26 年 1 月に、承認を得た。また、電話での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は、平成 26 年 3 月に承認となった。

2) 諮問委員会

平成 25 年 7 月に、本研究の参加施設が他の臨床研究へ参加することの是非に関して審議が行われた。すなわち、本研究とエリスロポエチンにより脳性麻痺を予防する治療法の研究 (EPOC スタディー) に同時に参加することが可能であるかを審議した。その結果、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。

6. 産科データベース

産科側から提出されたデータと新生児側で登録されたデータが集約されたので、両者のマッチングが可能となった。

7. 組織評価

介入前後の医療スタッフに関するデータの収集が行われた。

8. 拡大支援班

研究本部、支援室と共同して、ガイドラインの解説、改善行動計画作成と実行の支援を行った。

D. 考察

本研究は順調に進捗し、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。さらに、施設で勤務する医療スタッフの組織としての行動についても、介入前後のデータ収集が行われ、今後の比較が可能となった。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考えられる。

診療行為の改善のためには診療ガイドラインの作成が重要である。しかし、診療ガイドラインの作成と配布のみでは、ガイドラインの十分な浸透と診療行為の改善は望めない。特に、周産期医療分野では、施設の限られた人的資源、症例の背景因子の多様性、地域の特性等のため、ガイドライン作成による診療行為の改善は必ずしも容易ではなかった。一方、本研究の診療行為への介入の特徴は、介入施設の診療内容を分析して介入が必要な診療行為を予め抽出してピンポイントに介入する、ガイドラインの導入の促進手段として参加型ワークショップを開催する、診療行為に影響を与える施設の医療スタッフの組織としての行動を評価し改善策を提示する、ことである。そのため、この介入方法の有効性が示されれば、診療行為の改善が進んでいなかった周産期医療分野全体に、診療行動の改善をもたらすことが可能となる。特に、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、現在の周産期母子医療センターの運営は、限られた人的資源で運営されているが、地域あるいは施

設の事情等により必ずしも効率良く運営されていない。そこで、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改善策を提示することで、周産期母子医療センターの診療体制としての質改善に貢献することが可能である。また、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、職種別の改善策を直接に提示することが可能である。これは、多職種の協働が重要である周産期医療分野にとって、限られた人的資源で個々の施設の能力を最大限に引き出すことに繋がる。事実、今回の介入試験のための施設側の改善計画は、医師のみならず、看護師および助産師が積極的に関わって作成しそれを実行している。そのため、この方式が全国の周産期母子医療センターに波及する可能性がある。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となる。

平成 26 年度では、登録児の予後の評価を継続するとともに、対照群での診療および組織の評価を行い、介入群と同様の参加型ワークショップを開催する。また、産科データベースを解析して、極低出生体重児の予後を改善するために必要な産科の介入因子を確定する。

E . 結論

平成23年度に開始された本介入研究は、当初の研究計画書に従い、研究の倫理性と安全性が担保された状態で、順調に進捗している。その結果、目標症例数である2800例のハイリスク児のデータが蓄積された。今後は、登録データの解析と退院児のフォローアップデータの収集を続ける予定である。

F . 健康危険情報

特に無し。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 infant. *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

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

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

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; 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	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

資料 試験実施計画書

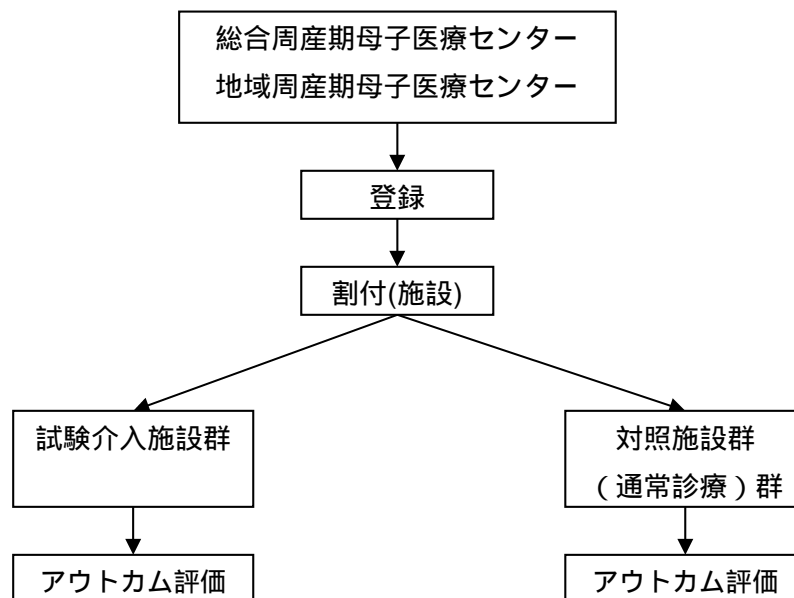
「周産期医療の質と安全の向上のための研究」

試験実施計画書

2011 年 7 月 7 日作成
2014 年 1 月 14 日改訂

1. 試験の概要

1.0 シェーマ



1.1 試験の目的

全国の総合周産期母子医療センターに入院した極低出生体重児のアウトカムには施設間差が存在する。そこで、本研究の主たる目的は、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において、周産期医療質向上プログラム(試験介入)の実施により、対照施設群の児と比較して試験介入施設群の児のアウトカムが向上するかどうかを検証することである。

1.2 選択基準

1.2.1 施設選択基準

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のうち、過去 3 年間の診療データが登録可能であり、新生児集中治療室(以下、NICU)勤務者全員に本研究への参加の説明と同意が得られ、施設登録時に代表者から承諾の書面が得られる施設

1.2.2 対象児選択基準

- 1) 周産期医療質向上プログラムの実施に同意した周産期母子医療センターに入院した出生体重 400g 以上 1500g 以下の児
- 2) 年齢: 対象施設への入院が生後 0 日
- 3) データ収集について同意説明文書を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られている症例

1.3 除外基準

1.3.1 施設除外基準

- 1) 研究への参加について参加拒否が表明された施設
- 2) 施設の構造、機能から、本研究への参加が困難と研究責任医師もしくは研究班運営委員会が判断した施設
- 3) 総合および地域周産期母子医療センターの指定が解除される予定が研究期間中にある施設

1.3.2 対象児除外基準

- 1) 出生後の新生児蘇生にも関わらず、心拍が確認できずに死産となった児

1.4 試験デザイン

総合および地域周産期母子医療センターを単位(クラスター)としたクラスターランダム化試験

周産期医療質向上プログラムを実施する試験介入施設群と、既存の通常診療を行う対照施設群を比較する。児および、施設医療従事者等のアウトカムを比較する。

1.5 介入

周産期医療質向上プログラムを実施する。施設特性を分析、把握し、施設訪問を行い、ワークショップで問題を抽出する。新生児蘇生、呼吸管理、循環管理、感染管理、栄養管理の5つから施設の特性に応じて診療ガイドラインの導入を行い、改善目標を策定する。施設の特性に応じた施設改善行動計画を策定し、実施状況をフォローアップする。

介入の実施手順は以下の通りである。

- 1) 診療プロフィール、資源プロフィール、組織プロフィールの作成と分析
- 2) 施設訪問
- 3) 施設ワークショップ
- 4) 施設改善行動計画策定と策定後のフォローアップ

1.6 主要評価項目

3歳での障害なき生存 (intact survival)

1.7 試験期間

研究期間 2011年7月～2018年8月

介入期間 2011年10月～2014年3月

登録期間 2012年1月～2014年3月

追跡期間 2012年1月～2017年3月

1.8 目標とする試験参加者数と予定対象施設数

各群 1400名、合計 2800名 計 40施設

1.9 問い合わせ先

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 教授

研究支援室 東京女子医科大学母子総合医療センター周産期研究事業支援室

担当者 三ツ橋偉子

電話:03-5269-7444、Fax:03-5269-7444

E-mail: nicu-intact@boshi.twmu.ac.jp

0. 目次

1. 概要

- 1.0 シェーマ
- 1.1 試験の目的
- 1.2 試験デザイン
- 1.3 選択基準
- 1.4 除外基準
- 1.5 介入
- 1.6 観察項目
- 1.7 主要評価項目
- 1.8 試験期間
- 1.9 目標とする試験対象者数と対象施設数

2. 目次

3. 本文中で使用する略語の一覧

4. 背景と根拠

5. 試験の目的

6. 試験デザイン

- 6.1 試験デザイン
- 6.2 目標とする試験対象者数、試験期間
- 6.3 試験デザインの設定根拠
- 6.4 フィージビリティ研究

7. 選択、除外、中止基準

- 7.1 参加施設の選択基準
- 7.2 参加施設の除外基準
- 7.3 参加施設の中止基準
 - 7.3.1 参加施設の医療スタッフの中止基準
- 7.4 試験対象者の選択基準
- 7.5 試験対象者の除外基準
- 7.6 試験対象者の中止基準

8. 参加施設の募集、登録、割付け

- 8.1 参加施設の募集
- 8.2 参加施設の登録
- 8.3 参加施設の割付け

9. 試験対象者の登録

10. 介入

11. 観察項目のスケジュール

12. 有効性の評価

- 12.1 主要評価項目
- 12.2 副次評価項目
- 12.3 評価項目の定義
- 12.4 評価項目の判定
 - 12.4.1 フォローアップの評価対象と実施場所
 - 12.4.2 フォローアップの呼び出しと実施場所
 - 12.4.3 評価年齢
- 13. 安全性の評価
 - 13.1 用語の定義
 - 13.2 有害事象の収集
 - 13.3 重篤な有害事象
 - 13.4 有害事象のモニタリング
- 14. 統計解析
 - 14.1 目的
 - 14.2 解析の対象
 - 14.3 解析方法
 - 14.3.1 主たる解析
 - 14.3.2 副次解析
 - 14.3.3 その他の解析
 - 14.4 中間解析
- 15. 目標とする参加施設数および試験対象者数、その設定根拠
- 16. 倫理
 - 16.1 倫理指針の遵守
 - 16.2 倫理審査委員会
 - 16.3 参加施設および試験対象者への説明と同意
 - 16.3.1 介入施設代表者の同意
 - 16.3.2 介入施設部門長の同意
 - 16.3.3 登録児の保護者の同意
 - 16.3.4 同意説明文書等の作成
 - 16.4 プライバシー保護と個人情報
- 17. 品質マネジメント
 - 17.1 データベースの登録からデータ固定までの手順
 - 17.2 モニタリング
 - 17.3 監査
- 18. データの取り扱い及び記録の保存
- 19. 公表に関する取り決め
- 20. 試験計画からの逸脱、および計画書の改訂

20.1 緊急危機を回避するための試験計画からの逸脱

20.2 試験実施計画書の改訂、試験の中止

21. 追加研究

22. 実施体制

22.1 研究代表者

22.2 研究支援室

22.3 試験運営委員会

22.4 データ安全性評価委員会

22.5 諮問委員会

22.6 中央倫理委員会

22.7 データセンター

22.8 統計解析責任者

22.9 試験実施医療機関候補

23. 参考文献

3.本文中で使用する略語の一覧

ITT 解析	Intention-to-Treat 解析(ランダム割り付けに基づく解析)
新生児	出生後 28 日未満の乳児
極低出生体重児	出生体重 1500g 未満の児
代諾者	被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者に代わって同意することが正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、後見人その他これに準じる者
インフォームドコンセント	本研究の内容を書面により十分に説明し、その研究内容を十分に理解した後に、研究への参加の同意を得ること
Intact survival	障害なき生存(神経学的障害を伴わず生存した児)
NICHHD	National Institute of Child Health and Human Development (米国国立小児保健研究所)
EPICure	英国で 1995 年に開始された 26 週未満の早産児を対象としたコホート研究
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (英国国立医療技術評価機構)
NICU	Neonatal intensive care unit(新生児集中治療室)
SPRAT	Sheffield Peer Review Assessment Tool
SND	Severe neurodevelopmental disability(重度神経学的障害)
NDI	Neurodevelopmental impairment(神経学的障害)

4. 背景と根拠

近年わが国の総出生数は減少しているが、低出生体重児の出生数が上昇しているため、結果的に低出生体重児等のハイリスク児の出生率はむしろ増加している¹⁾。一方で、このようなハイリスク児の増加にも関わらず、新生児死亡率は減少を続けており、わが国の新生児医療レベルは他の先進国と比べて高く、新生児死亡率は 1980 年代から、乳児死亡率は 1990 年代から世界最高水準を維持している。これは、新生児医療技術の進歩のみならず、わが国の医療環境整備の推進、国民全体の健康度や栄養状態の改善、妊産婦の予防的ケアの普及などの要因があると考えられる。さらに、総合周産期母子医療センターの指定、新生児症例登録事業や多施設共同研究により、診療体制整備と地域連携さらには診療の標準化が進められたこともあると思われる。しかしながら一方で、救命されたハイリスク児のなかに、長期に入院が必要な児、神経学的障害を伴った児が存在する。そこで、現在の新生児医療では、長期入院の回避、障害なき生存という目標に臨床の力点が移ってきた²⁾。

この障害なき生存をさらに改善させるためには、ハイリスク児を対象とした全国規模のデータベースを構築して医療水準の現状と経時的推移を把握し、その課題を科学的および客観的に分析する必要があった。そこで、厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究(主任研究者:藤村正哲、分担研究者:楠田 聡)において、総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの構築を行った^{3,4)}。データベースには、2003 年より全国の総合周産期母子医療センターに入院した出生体重 1500g 以下のハイリスク児を登録した。

このデータベースを分析した結果、死亡退院率を指標とする治療成績に大きな施設間格差が存在することが明らかとなった⁵⁾。この施設間の死亡退院率の差は、児の重症度を調整した後もなお存在した。すなわち、入院治療を受ける施設により、ハイリスク児の救命率が大きく異なることが示された。さらに、各施設の治療内容にもなお大きな施設間差が存在した。したがって、施設間のパフォーマンスの差はその施設の診療内容に起因するものであると推測した。そこで、全ての施設の診療内容の質を向上することで、この施設間格差を是正し、わが国のハイリスク児の予後をさらに改善できる可能性があると考えた。特に新生児医療においては、新生児蘇生、呼吸管理、循環管理、感染管理、栄養管理の 5 つの診療内容が関連する因子であることがデータベースの解析から明らかとなった⁵⁾。これらの 5 つの診療行為に対して診療ガイドラインを導入することで、診療の質を向上できる可能性がある。

診療ガイドライン導入の目的は、施設の医療スタッフの診療行動を変化させ、その結果患者のアウトカムを向上させるものである。新生児医療分野でも、ハイリスク児のアウトカムの改善を目的に、日本未熟児新生児学会が中心となって一部の疾患に対する診療ガイドラインが作成された。なかでも、未熟児動脈管開存症の診療ガイドラインは、英国の NICE でのガイドライン作成法に則り、臨床上の疑問の設定、網羅的かつ系統的な研究の探索、客観的な科学的根拠のまとめ、関係者間での総意形成、パブリックコメントを通じて、ガイドラインを完成させた⁶⁾。しかしながら、診療ガイドラインを作成し、印刷物あるいは Web サイトで公開するだけでは、医療施設でのその実践はあまり期待できないといわれている⁷⁾。なぜなら、診療ガイドラインを単に知っていても、その導入には種々の障壁が受け入れる医療スタッフ個人や施設の組織文化にあるためである⁸⁾。そこで、上記の未熟児動脈管開存症診療ガイドラインでは、作成後にガイドライン導入のための施設訪問とワークショップの開催を行った。その結果、参加施設の動脈管管理に対

する診療スキルの有意な上昇が認められた 6)。

このように、診療ガイドラインの導入の実行性を上げるために、実際に施設で勤務する医療スタッフの診療行動を実際に変容させる取り組みが重要である。そのための方策として、データベースによる診療プロファイルの提示とそのフィードバックによるベンチマーク手法、現地に赴いて開催する図や絵を使ったワークショップ技法、その地域や病院におけるローカルオピニオンリーダーの活用がある。これらの方策は全て、コクランレビューでも、保健・医療分野における組織的な質向上のための方法として有用であると示されている。しかしながら、各々の方法単独ではその効果は限定的であるとされている (9-12)。新生児医療の領域においても、診療の質の向上に関する同様の取り組みがイギリス、アメリカ、カナダなどで進められており、さまざまな対象の児、疾患に対する介入が提案され、その成果がすでに発表されている (13-19)。

そこで、本研究では、ハイリスク児の予後の改善に繋がる新生児医療の 5 つの診療ガイドラインの導入を図り、前述の方法を複数組み合わせさせた方法を介入とした。すなわち、施設の診療プロファイルを作成し、次に不得意分野について現地でワークショップを実施する。そして介入施設の自主的な取り組みを促すために施設が改善行動計画を策定し、実施する。さらに、計画の進捗をフォローアップする。なお、施設間差の一部は、施設の組織的問題が影響していると推測される (20)。このような施設ごとの組織としての課題についてもこのワークショップの中で検討する。

本研究の介入の有効性が検証されれば、全国の周産期医療施設の診療内容の改善の可能性が期待でき、周産期医療全体のさらなる向上のための有効な施策となるだろう。さらに、このような診療の質向上の手法は、周産期医療のみならず、エビデンスと実地診療のギャップ (evidence-practice gap) が存在する他領域にも応用が期待できる。

5. 試験の目的

全国の総合周産期母子医療センターに入院した極低出生体重児のアウトカムには施設間差が存在する。そこで、本研究の主たる目的は、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において、周産期医療質向上プログラム(試験介入)の実施により、対照施設群の児と比較して試験介入施設群の児のアウトカムが向上するかどうかを検証することである。

6. 試験デザイン

6.1 試験デザイン

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単位(クラスター)としたクラスターランダム化試験。周産期医療質向上プログラムを実施する試験介入施設群と、既存の通常診療を行う対照施設群の児および、施設医療従事者等のアウトカムを比較する。なお、対照施設群に割り付けられた場合には、施設の希望により登録期間終了後に介入を実施することができる。

6.2 試験期間

研究期間 2011 年 7 月～2018 年 8 月

介入期間 2011 年 10 月～2014 年 3 月

登録期間 2012 年 1 月～2014 年 3 月

追跡期間 2012 年 1 月～2017 年 3 月

6.3 試験デザインの設定根拠

本研究で評価を行う介入は、施設の診療行為の変革を促す周産期医療質向上プログラムであり、施設単位での介入であり、個人単位での介入やその比較は不可能である。またこのようなプログラムの比較を行う上での最も証拠の質の高い比較方法はランダム化による方法である。よって、施設単位のクラスターランダム化を選択することとした。

6.4 フィージビリティ研究

フィージビリティ研究は、研究の実施可能性を確認するために 2011 年 7 月～2011 年 10 月に行う。介入のみを行い対照施設は設定しない。

7. 選択、除外、中止基準

7.1 参加施設の選択基準

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のうち、過去 3 年間の診療データが登録可能であり、新生児集中治療室(以下、NICU)勤務者全員に本研究への参加の説明と同意が得られ、施設登録時に代表者から承諾の書面が得られる施設

7.2 参加施設の除外基準

1) 研究への参加について参加拒否が表明された施設

- 2) 施設の構造、機能から、本研究への参加が困難と研究責任医師もしくは研究班運営委員会が判断した施設
- 3) 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の指定が解除される予定が研究期間中にある施設

同時実施不可な他の臨床研究

周産期標準プログラムの実施と競合する可能性のある介入試験は、登録期間中には実施できない。具体的には、出生時蘇生法、肺サーファクタン投与と高頻度振動換気法の使用を含めた呼吸管理、動脈管開存症と脳室内出血を予防するための循環管理およびインドメタシン投与、感染症の予防と治療、経腸栄養および中心静脈栄養法に関する臨床試験には参加できない。

7.3 参加施設の中止基準

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の指定が解除された施設は介入を中止する。なお、介入を中止した場合であっても、その後の登録・観察・追跡は継続しデータを収集する。

7.3.1 参加施設の中止基準

- 1) 医療スタッフ間の協議の結果、施設長より研究参加の同意の撤回、中止の申し出があった場合
- 2) 偶発的な事故が発生し参加が困難となり、研究の継続が困難となった場合
- 3) 医療スタッフの勤務の継続が困難となるような有害事象が発現し、研究の継続が困難となった場合
- 4) 介入時の医療スタッフの過半数が人事異動および退職等で当該部署での勤務なくなり、研究の継続が困難となった場合
- 5) 本試験実施計画書からの重大な逸脱があり、研究の継続が困難と判断される場合
- 6) その他、研究運営委員会が中止を妥当とした場合

7.4 試験対象者の選択基準

- 1) 周産期医療質向上プログラムの実施に同意した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入院した出生体重 400g 以上 1500g 以下の児
- 2) 年齢: 対象施設への入院が生後 0 日
- 3) データ収集について同意説明文書を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られている症例

7.5 試験対象者の除外基準

出生後の新生児蘇生にも関わらず心拍が確認できずに死産となった症例

7.6 試験対象者の中止基準

以下の項目に該当する場合にはその登録児のフォローアップを中止する。

- 1) 登録児の代諾者より研究参加の同意の撤回の申し出があった場合
- 2) 追跡不能等の登録児の都合による場合

なお、試験期間中に治療施設が変更された場合であっても、同意撤回以外は、その後の観察・追跡は継続しデータを収集する。

8. 参加施設の募集、登録、割付け

8.1 参加施設の募集

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を対象に説明会を実施し、その後研究参加施設の公募を行う。

8.2 参加施設の登録

研究への参加意思を示した施設を登録する。登録に際しては、施設長および部門長の研究参加同意書への署名を必須とする。

8.3 参加施設の割付け

参加施設を施設規模(平均入院数)、リスク調整後の死亡退院率で層別し、ランダムに介入施設群と対照施設群に分ける。割付けは研究班メンバー以外の第 3 者が独立に行う。割付け方法については統計解析責任者が別途手順書で定める。

なお、介入群と対照群の施設間で医療スタッフが人事異動した場合でも、当初の割付け群として扱う。

9. 試験対象者の登録

症例の登録は Web を通じて実施する。また、登録後の症例報告書は、対象児が退院した時に、同様に Web を通じて登録する。

10. 介入

周産期医療質向上プログラムを実施する。施設特性を分析、把握し、施設訪問を行い、ワークショップで問題を抽出する。新生児蘇生、呼吸管理、循環管理、感染管理、栄養管理の 5 つから施設の特性に依りて診療ガイドラインの導入を行い、改善目標を策定する。施設の特性に依りて施設改善行動計画を策定し、実施状況をフォローアップする。

周産期医療質向上プログラムでの診療ガイドラインは、日本未熟児新生児学会にて作成された診療ガイドラインから、より根拠の確かな推奨を抽出し、デルフィ法によって総意形成を行い、パブリックコメントを経て、ガイドライン形式を統一したものを作成した。

介入の質を維持するために、介入担当者と周産期医療質向上プログラムの導入にあたる周産期医療各分野専門家が施設担当者に、研修プログラムを行う。

介入期間は、施設事前調査および 1 日のワークショップ開催(2 週間)、その後 2 年間の施設別改善行動計画の策定(2 週間)、および同行動計画の実施と支援(2 年間)の合計 2 年 1 カ月を期間とする。

参加施設は、近隣 2～3 施設で相互に介入を行う。

介入は以下の手順で行う。

- ・ 対象施設の決定
- ・ 当該施設における施設担当者の決定
- ・ 施設担当の介入担当者としての研修
- ・ 診療データから施設ごとの診療プロフィールを作成し、不得意診療分野 2 分野を選出
- ・ 施設ごとの資源プロフィールおよび組織プロフィールを作成し、資源・組織体制の弱点と強みを検討
- ・ ワークショップ開催(各プロフィール提示、新生児周産期医療各分野専門家による診療ガイドラインの講義、組織系フレームワークを用いた分析、回診、全体討議)
- ・ 介入担当者のサポート下で 2 年間の施設別改善行動計画を策定
- ・ 施設担当者は施設別改善行動計画を導入
- ・ 施設担当者・介入担当者・介入支援班によるテレビ電話会議や電子メールを使用した改善
- ・ 行動計画の進捗状況の確認や支援
- ・ 改善行動計画の進捗や浸透度の確認
- ・ 知識と経験の共有を促すため全国の施設担当者のメーリングリストを設置

なお、介入の詳細については、介入手順書で定義する。

介入開始基準

参加の同意取得後に施設の倫理委員会に研究実施の申請を行う。倫理委員会で研究実施の承認が得られた施設から介入を開始する。

11. 観察項目のスケジュール

	施設登録時	児登録時	児退院時	児 3 歳時
施設基本情報				
過去 3 年間の診療情報*				
症例登録				
症例報告書				
未知の重篤な有害事象		→		

* 総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの情報(参加していない施設は同項目のデータを登録する)

	介入前	介入中	介入後
医療スタッフの調査			

12. 有効性の評価

12.1 主要評価項目

3 歳での障害なき生存 (intact survival)

3 歳での障害なき生存を主要評価項目する根拠は、単なる死亡率の改善のみならず、神経学的予後についても改善が得られることが臨床的に最も重要であると考えためである。

12.2 副次評価項目

(児に関する項目)

生後 28 日までの死亡

1 歳までの死亡

1 歳半までの死亡

1 歳半での障害なき生存

3 歳までの死亡

3 歳での神経学的評価

入院中の診療ガイドラインに関連する疾病の発症

入院中の上記以外の疾病の発症

入院中の診療ガイドラインに関連する診療行為 (プロセス指標)

生活の質 (Quality of Life) 21-23)

(医療スタッフに関する項目) [介入前、介入中、介入後に測定]

組織文化尺度 24)

組織内人間関係尺度 25,26)

労働意欲 27)
診療技量評価 (SPRAT) 28)
職業ストレス尺度 29)
勤務時間

医療スタッフに関する項目は、必要に応じてインタビュー調査や尺度などにより、指標の信頼性、妥当性を確認する。(詳細については、付属研究計画書の組織・医療スタッフに関する研究計画書を参照。)

総合周産期母子医療センターネットワークデータベースの解析の結果、生後 1 歳を過ぎて死亡退院するのは、死亡退院例 1843 例中 18 例であったので、1 歳までの死亡退院とすることで、極低出生体重児のアウトカムを評価することが可能である。

12.3 評価項目の定義

主要評価項目は、3 歳での障害なき生存 (intact survival) である
定義は、「死亡、重度神経学的障害(SND)、神経学的障害(NDI)がないこと」とする。

12.4 評価項目の判定

12.4.1 フォローアップの評価対象と実施場所

調査に登録されたすべての児を対象とする。

なお、可能な施設では、正常コントロールとして同施設で同研究期間に出生した正期産の正常出生体重児も対象とし、同方法で評価する。正常コントロールの目標数は約 200 名とする。

12.4.2 フォローアップの呼び出しと実施場所

原則、登録された研究対象施設で行う。対象が転居などで同施設でのフォローアップが不可能な場合は、他の研究参加施設に依頼する。評価対象が該当する年月齢になる期間に評価が実施できるよう、フォローアップの呼び出しを行う。

12.4.3 評価時期

主要な評価は暦 3 歳とする。

先行する総合周産期母子医療センターネットワークデータベースのフォローアップ調査は 3 歳で実施されている。海外の同様な研究での長期的な予後評価は米国(NICHD)では修正 18-22 か月、英国(EPICure)では修正 30 か月(中央値)で評価が報告されている。日本では一般に「1 歳半健診」が行われ、わが国のフォローアップ研究会でのプロトコルでは修正 18 か月および暦 3 歳での評価を行っている。評価年齢は遅い方がより微細な障害や異常を検出しやすく、また現在のフォローアップ体制で最も評価実績のある年齢が暦 3 歳であるため、最適と考える。

13. 安全性の評価

13.1 用語の定義

有害事象とは、試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は疾患のことであり、試験との因果関係の有無は問わない。また、有害事象のうち、試験との因果関係が否定できないものを副作用とする。

13.2 有害事象の収集

有害事象のグレーディングは、以下のように重症度を評価する。

軽度:治療を要さない/ 症状がない画像所見異常/ 検査値異常など

中等度:最低限の治療/ 局所的治療/ 非侵襲的治療を要する事象

高度:侵襲的治療/ 輸血/ 手術などを要する事象

最重度:急性で生命を脅かす代謝性/ 心血管系の合併症など

なお、試験対象である極低出生体重児に通常認められる合併症(別紙「極低出生体重児の既知合併症で有害事象報告除外疾患リスト」に掲載の疾患)は有害事象として報告しない。ただし、本研究の登録事項として設定してあるものについては、症例登録用紙で登録する。

また、医療スタッフにおいては、試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状又は疾患のことであり、試験との因果関係の有無は問わない。また、有害事象のうち、試験との因果関係が否定できないものを副作用とする。

13.3 未知の重篤な有害事象

有害事象のうち、次のいずれかに該当するもので、未知のものを未知の重篤な有害事象とする。

- 1) 予期せず死亡に至ったもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 再入院が必要となったもの
- 4) 永続的又は重大な機能不全に陥ったもの
- 5) 先天異常を来したもの
- 6) その他の重大な医学的事象

試験対象がハイリスク児であるため、種々の有害事象が発生する頻度は高い。そこで、極低出生体重児で通常は認められず、予期せず発生した未知の重篤な有害事象を発生都度報告することとした。

13.4 有害事象のモニタリング

症例報告書の有害事象欄に記入する。

なお、試験との因果関係の有無にかかわらず、未知の重篤な有害事象が発現した場合は、試験担当

医師は、安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、当該医療機関により定められた手順に従い、速やかに研究者代表者に報告する。

研究代表者は、副作用による死亡例、死亡につながるおそれのある副作用、重篤で未知の副作用が発現した場合は、当該情報を必要に応じデータ安全性評価委員会に審議を依頼する。研究代表者はデータ安全性評価委員会からの提言に基づいて、試験続行の有無を決定し、必要に応じて試験参加施設に試験中断あるいは中止をすみやかに連絡する。

14. 統計解析

14.1 目的

試験の主たる目的は、既存の診療と比較して周産期医療質向上プログラムの優越性を検証することである。主要評価項目は 3 歳での障害なき生存であり、その割合が介入施設群の児で有意に増加するかどうかを検証する。

14.2 解析の対象

対象は試験に登録した施設で適格と判定されたすべての対象者とする。適格性の判定は、研究代表者、統計解析責任者が決定する。

副次的に試験に登録した施設のすべての対象者に対する解析も行い、結果の安定性を確認する。

14.3 解析方法

14.3.1 主たる解析

主たる解析は、主要評価項目について ITT 解析で全適格例を対象として行う。

施設内相関を考慮したモデルに基づいた解析を行う。モデルには介入の変数およびランダム化での調整因子の変数を含める。介入効果のパラメーターの推定を行い、効果の指標とその 95% 信頼区間、p 値を計算する。詳細については解析計画書で定める。

14.3.2 副次解析

主たる解析を補完する目的で行う。副次評価項目について主たる解析と同様の解析を行う。

サブグループ解析をランダム化時の層別因子である、施設規模(平均入院数)の大小、リスク調整後の死亡退院率の高低、さらにセンター種別および地域で行う。

また、群内での介入期間前後での比較を行う。

外部妥当性の確認のため、介入に参加しない施設との比較を総合周産期ネットワークデータベース利用にて行う。詳細については解析計画書で定める。

14.3.3 その他の解析

必要に応じて、探索的な解析を追加する。探索的な解析を追加する場合は、その内容を解析計画書に記載する。

14.4 中間解析

計 2 回の中間解析を行う。第 1 回は 2012 年 12 月までに入手可能なデータで、第 2 回は全登録者の退院までのデータで行う。解析は主要評価項目ではなく、入院中に発生したあらゆる疾病の発症および死亡の複合指標で行う。そのため中間解析に伴う有意水準の調整は行わない。解析結果、登録数や介入の状況から、試験の最終的な実現可能性、主要評価項目において有効性が検証可能か判断する。中間解析の方法の詳細は中間解析計画書に定める。

15. 目標とする参加施設数および試験対象者数、その設定根拠

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%と仮定する。そのとき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には、有意水準を両側 5%、検出力 80%とし、関連する領域の研究報告 (13,30,31) 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、1 施設平均 70 名、1 群 20 施設、計 40 施設とすると、1 群 1400 名、計 2800 名が最低必要となる。また施設内相関が 0.02 の場合では、1 施設平均 60 名、1 群 20 施設、計 40 施設、有意水準を両側 5%、検出力 80%とすると、介入群 85%、対照群 78%での割合の差を検出することができる。32) 参加施設の平均登録数がおよそ 40 例/年と推定されるので、登録が終了するのは介入開始後約 2 年となる。

16. 倫理

16.1 倫理指針の遵守

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、従来から厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究(主任研究者:藤村正哲、分担研究者:楠田 聡)で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。

16.2 倫理審査委員会

本試験は、あらかじめ参加施設の臨床研究審査委員会等の適切な委員会にて本研究実施計画書、症例報告書調査票、同意説明文書・同意書等の内容等について審査を受け、臨床研究審査委員会が研究の実施を承認した後に実施する。なお、研究期間を通じ、臨床研究審査委員会の審査の対象となる文書が追加、更新又は改定された場合には、各医療機関の取り決めに従い、必要な場合には再審査を受けるものとする。

16.3 参加施設および試験対象者への説明と同意

16.3.1 参加施設代表者の同意

本研究への参加の意思を表明した施設に対して、説明文書を用いて十分に説明した後に書面による同意を得る。

16.3.2 参加施設部門長の同意

本研究への参加の意思を表明した施設で、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する。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する。なお、同意者のリストも同意書とともに保管する。

16.3.3 登録児の保護者の同意

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る。

16.3.4 同意説明文書等の作成

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- 1) 本研究は厚生労働科学研究費補助金で実施されること
- 2) 本研究は周産期医療の質と安全の向上のために実施されること
- 3) 本研究は該当施設の倫理委員会で承認されたものであること
- 4) 本研究で収集された施設データは、本研究の目的以外には使用しないこと
- 5) 登録児のデータは、連結可能匿名化されてデータセンターに保存され、個人情報保護されること
- 6) 本研究の実施予定期間および予定期間であっても中止される可能性があること
- 7) 本研究への参加は自由意思であること
- 8) 本研究への参加に同意しない場合であっても、なんら不利益を受けないこと
- 9) 被験者が同意後であっても、いつでも同意を撤回することが可能であること
- 10) 本施設は介入あるいは対照施設であること

16.4 プライバシー保護と個人情報

症例登録書の作成とそのデータの取り扱い等については、対象者のプライバシーの保護に配慮する。対象者の氏名やイニシャルは使用せず、連結可能匿名化された識別コード(施設コードと症例番号)で特定するものとする。

16.5 健康被害発生時の対応

医療スタッフ

本研究の実施により健康被害が発生した場合には、研究担当医師は、適切な措置を行う。なお、治療は通常の保険診療にて行うものとする。

登録児

本研究の実施により被験者に健康被害が発生した場合には、研究担当医師は、適切な措置を行うと同時にその原因の究明に努める。また、発生した有害事象の治療は、原則として通常の保険診療にて行うものとする。

研究治療の医療費体系

本研究に伴う診察、処方、検査等は通常の保険診療に準じて行う。

17. 品質マネジメント

17.1 データベースの登録からデータ固定までの手順

研究担当医師は、同意を取得した症例すべてについて、個々の症例の入院時に速やかに症例登録を Web 上で行う。また、退院時に、退院時までのデータ登録を行う。さらに、3 歳の追跡終了までの症例報告書データを入力する。その際、症例報告書のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。データセンターは入力データを確認し、疑義があれば施設に問い合わせを行い、最終データを固定する。

17.2 モニタリング

適宜試験の進行状況をモニタリングし、試験が実施計画書に従って実施されていることを保証する。そのために、試験運営委員会が委託する者が、セントラルモニタリングおよびオンサイトモニタリングを実施する。

17.3 監査

本試験が正確に実施されたことを確認し保証することを目的として、試験運営委員会が委託する者が本試験にかかわる業務および文書を体系的かつ独立に検証する。

18. データの取り扱い及び記録の保存

連結可能匿名化されたデータのみを収集する。また、データはデータセンターで厳重に保管する。

19. 公表に関する取り決め

論文発表に関する authorship は、原則として、研究代表者に属する。なお、厚生労働省への研究報告書は研究代表者が作成する。

20. 試験計画からの逸脱、および計画書の改訂

20.1 試験計画からの逸脱

本研究実施計画書からの重大な逸脱とは、以下の通りとする。

- 1) 他の臨床比較研究に参加し、本研究のプロトコルが遵守できない場合。ただし、プロトコル遵守に抵触しない内容の他の臨床研究への参加については自由とする。

2) 行動計画書と実際の実施内容に乖離が大きく、介入内容を実施していないと運営委員会で判断された場合。

3) 登録内容に虚偽の記載が認められた場合。

20.2 試験実施計画書の改訂、試験の中止

計画書は内容に変更があった場合、改訂を行う。

本研究そのもの中止を考慮すべき事態、もしくは有害事象が発生した場合には、研究担当医師は研究代表者にすみやかに報告し、研究代表者は必要に応じデータ安全性評価委員会に審議を依頼する。研究代表者は、データ安全性評価委員会からの提言に基づいて、研究続行の有無を決定し、必要に応じて研究参加施設に試験中断あるいは中止をすみやかに連絡する。

また、以下の場合にも、研究予定期間中であっても研究を中止する。

- 1) 本研究の継続に著しい困難、問題が生じた時
- 2) 本研究の有効性を検証できる見込みが明らかとなった場合
- 3) 本研究の有効性を示せる可能性が無くなった場合

21. 追加研究

本研究の目的の達成に補完的である範囲において、並行して別途データ収集および研究データとの連携を行う追加研究を行うことができる。追加研究は追加研究計画書を作成する必要がある。追加研究計画書に基づき試験運営委員会が研究の妥当性を検討し、研究代表者がその実施可否を決定する。また追加研究は本研究とは別に倫理審査委員会の承認を得る必要がある。

22. 実施体制

22.1 研究代表者

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教授

研究代表者は研究全体の総括を行う。

22.2 研究支援室

研究支援室は研究全体の実施、運営、その他業務に関する責任をもつ。研究支援室は、同室内に、専従の医師、事務職等の室員を配置し、研究実施に必要な各種業務を分担する。

担当者氏 三ツ橋 偉子 東京女子医科大学母子総合医療センター助教

22.3 試験運営委員会

研究代表者が招集し、研究実施上必要な事項を討議、決定する。もし、実施計画書の変更等が必要になった時には、変更箇所、変更理由等を明らかにし、修正後、速やかに参加施設に通知する。

楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター 教授

藤村 正哲 大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター 総長

松田 義雄 東京女子医科大学母子総合医療センター 教授
豊島 勝昭 神奈川県立こども医療センター周産期医療部新生児科 医長
池田 智明 国立循環器病研究センター周産期・婦人科部 部長
福井 トシ子 日本看護協会 常任理事
細野 茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授
米本 直裕 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター
情報管理・解析部 生物統計解析室 室長
河野 由美 自治医科大学・小児科学 准教授

22.4 データ安全性評価委員会

医学分野の専門家以外に、臨床試験の専門家、法律の専門家、一般人の立場を代表する人物で委員会を構成する。報告された有害事象について、対応方法、本研究との因果関係等について検討し、研究代表者に報告する。また、本研究継続について評価し、継続が困難と判断される時は、本研究の中止を研究代表者に勧告する。

委員名

堀内 勁 聖マリアンナ医科大学名誉教授
伊藤裕司 国立成育医療センター新生児科
隈本邦彦 江戸川大学メディアコミュニケーション学部教授
米山万里枝 東京医療保健大学助産学専攻科教授

22.5 諮問委員会

試験の計画、運営、進捗に関して研究代表者、試験運営委員会に助言を行う。

委員名

板橋家頭夫 昭和大学小児科教授
齋藤 滋 富山大学医学部産婦人科教授

22.6 中央倫理委員会

試験参加施設の倫理委員会とは別に、本研究の中央倫理委員会を設置する。

委員名

山崎 光祥 読売新聞大阪本社科学部
増田 聖子 増田法律事務所
河原 直人 早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構
(2012年12月1日より、東京女子医科大学 TRC センター・リサーチアドミニ
ストレータとして着任)
仁志田 博司 東京女子医科大学名誉教授

多田 裕 東邦大学名誉教授

22.7 データセンター

データセンターを設置し、本研究に関するデータを集積し、データマネジメントを行う。統計解析実施のための支援を行う。

個人情報管理者: 東京女子医科大学母子総合医療センター 准教授 内山 温

サーバーの委託先: 有限会社スタジオエッグ

22.8 統計解析責任者

米本 直裕 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター
情報管理・解析部 生物統計解析室 室長

22.9 研究実施医療機関候補

全国の総合周産期母子医療センター(2011年1月現在 83施設)、および地域周産期母子医療センター

23. 参考文献

- 1) 母子保健の主なる統計. 2009年度刊
- 2) 周産期医療対策事業実施要綱. 平成8年5月10日(児発第四八八号) 厚生省児童家庭局長通知
- 3) 楠田 聡.「施設データベースの構築・解析、ベンチマーク法による標準化」分担研究報告書. 平成16年度厚生労働科学研究「アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究」(主任研究者:藤村正哲)報告書
- 4) <http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/>
- 5) Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, Ichiba H, Matsunami K, Nishida H; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:e1130-8.
- 6) 豊島勝昭、未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム(J-PreP). 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2010;22:77-89.
- 7) Farmer AP, Légaré F, Turcot L, Grimshaw J, Harvey E, McGowan JL, Wolf F. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD004398.
- 8) Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-1465.
- 9) O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT,

- Forsetlund L, Bainbridge D, Freemantle N, Davis DA, Haynes RB, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000409.
- 10) Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, Davis D, Odgaard-Jensen J, Oxman AD. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD003030.
 - 11) Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Haynes RB, Davis DA, Freemantle N, Harvey EL. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000125.
 - 12) Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000259.
 - 13) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC. Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. *BMJ*. 2004 Oct 30;329(7473):1004.
 - 14) Walsh M, Lupton A, Kazzi SN, Engle WA, Yao Q, Rasmussen M, Buchter S, Heldt G, Rhine W, Higgins R, Poole K; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):876-90.
 - 15) Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, Helou S, Pane MA, Starr K, Melick CF, Updegraff L, Arnold C, Tamayo A, Torres V, Gungon N, Liverman S. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):44-50.
 - 16) Lee SK, Aziz K, Singhal N, Cronin CM, James A, Lee DS, Matthew D, Ohlsson A, Sankaran K, Seshia M, Synnes A, Walker R, Whyte R, Langley J, MacNab YC, Stevens B, von Dadelszen P. Improving the quality of care for infants: a cluster randomized controlled trial. *CMAJ*. 2009 Oct 13;181(8):469-76.
 - 17) Wirtschafter DD, Powers RJ, Pettit JS, Lee HC, Boscardin WJ, Ahmad Subeh M, Gould JB. Nosocomial infection reduction in VLBW infants with a statewide quality-improvement model. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):419-26.
 - 18) Kaplan HC, Lannon C, Walsh MC, Donovan EF; Ohio Perinatal Quality Collaborative. Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):427-35.
 - 19) Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, Koppel RI, Nafday S, Gibbs K, Angert R, Simmonds A, Furdon SA, Saiman L; New York State Regional Perinatal

- Care Centers.Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):436-44.
- 20) van Wijngaarden JD, Scholten GR, van Wijk KP. Strategic analysis for health care organizations: the suitability of the SWOT-analysis. *Int J Health Plann Manage* 2010; 5: 34-49.
- 21) Landgraf JM: The Infant/Toddler Child Health Questionnaire: Conceptual Framework, Logic Content, and Preliminary Psychometric Results. Boston: Health Act; 1994.
- 22) Klassen AF, Landgraf JM, Lee SK, Barer M, Raina P, Chan HW, Matthew D, Brabyn D: Health related quality of life in 3 and 4 year old children and their parents: Preliminary findings about a new questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 81.
- 23) Raat H, Landgraf JM, Oostenbrink R, Moll HA, Essink-Bot ML: Reliability and validity of the Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL) in a general population and respiratory disease sample. *Qual Life Res*. 2007; 16: 445-60.
- 24) Shortell SM, O'Brien JL, Carman JM, Foster RW, Hughes EF, Boerstler H, O'Connor EJ. Assessing the impact of continuous quality improvement/ total quality management: concept versus implementation. *Health Serv Res*. 1995, 30: 377-401.
- 25) Shortell SM, Rousseau DM, Gillies RR, Devers KJ, Simons TL: Organizational assessment in intensive care units (ICUs): construct development, reliability, and validity of the ICU nurse-Physician questionnaire. *Med Care* 1991, 29: 709.
- 26) Ushiro R: Nurse-Physician Collaboration Scale: Development and psychometric testing. *J Adv Nurs* 2009, 65: 1497-1508.
- 27) Shimazu A, Schaufeli WB, Kosugi S, Suzuki A, Nashiwa H, Kato A, Sakamoto M, Irimajiri H, Amano S, Hirohata K, Goto R, Kitaoka-Higashiguchi K: Work Engagement in Japan: Validation of the Japanese Version of the Utrecht Work Engagement Scale. *Appl Psycholo-Int Rev* 2008; 57: 510-523.
- 28) Archer JC, Norcini J, Davies HA. Use of SPRAT for peer review of paediatricians in training. *BMJ* 2005; 330: 1251-1254.
- 29) Tsutsumi A, Ishitake T, Peter R, Siegrist J, Matoba T: The Japanese version of the Effort-Reward Imbalance Questionnaire: a study in dental technicians. *Work and Stress* 2001; 15: 86-96.
- 30) Roudsari B, Fowler R, Nathens A. Intraclass correlation coefficient in multicenter childhood trauma studies. *Injury Prevention* 2007; 13(5):344-7.
- 31) Pagel C, Prost A, Lewycka S, Das S, Colbourn T, Mahapatra R, Azad K, Costello A, Osrin D. Intraclass correlation coefficients and coefficient of variation for perinatal outcomes from five cluster-randomised controlled trials in low and middle-income countries: results and methodological implications. *Trials* 2011; 12:151.

- 32) Rotondi M, Donner A. Sample size estimation in cluster randomized trials: An evidence-based perspective. *Computational Statistics and data analysis* 2013; 56: 1174-1187.