

201424027A

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 26 年度

総括・分担研究報告書

平成 27 年 (2015) 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 26 年度

総括・分担研究報告書

平成 27 年 (2015) 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 . . . . . 17

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

超低出生体重児の慢性肺疾患：成人後の慢性閉塞性肺疾患のリスク . . . . . 29

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 . . . . . 41

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 . . . . . 51

(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

早期産児に対する臍帯ミルキングの有効性に関する研究 . . . . . 57

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 . . . . . 65

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 . . . . . 77

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、中西秀彦、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

研究要旨

<研究目的>

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ある。そこで、周産期母子医療センターの診療行為を標準化する介入を行い、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。さらに、ハイリスク児出生前の産科の診療行為に関するデータベースを作成した。そして、介入試験で登録された児の長期予後から、後方視的に予後を改善できる産科の介入方法を検討する。また、すでにハイリスク児のデータベースが蓄積されているので、このデータを用いて、ハイリスク児の予後改善に寄与する産科および新生児の介入因子を後方視的に解析し、予後改善に繋がる診療行為を同定した。さらに、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研究目的とした。

<研究方法>

1. 介入試験：全国の総合あるいは地域周産期母子医療センター40 施設で、クラスターランダム化比較試験を実施する。
2. 産科情報のデータベース作成：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を構築した。そして、登録児の予後との関係から、予後改善のための母体介入因子を検討する。



3. 既存データベースでの検討：データベースに登録された極低出生体重児の予後から、母体および新生児への介入因子を検討した。

4. 統計解析計画の作成と実施：周産期医療の質と安全の向上のための介入研究（クラスターランダム化試験）の登録、追跡期間中における統計解析課題についての検討を行った。

5. 介入試験の予後評価：主要評価項目が登録児で正確に行われるように体制を構築した。

<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、平成 24 年 2 月 11 日に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 2,800 例に達した。現在フォローアップデータの収集中である。

2. 産科のデータベース作成：産科診療行為のデータベースが構築され、データベースに登録された児とのマッチング作業が行われた。母体では 2,461 例が、新生児では 3,333 例が登録され、両者の乖離が存在するために、さらなるデータの精緻が必要である。

3. 既存データベースでの検討：出生前母体ステロイド投与の有用性が、絨毛膜羊膜炎を有する母体、多胎で明らかとなった。新生児での検討では、早産児の慢性肺疾患と慢性閉塞性呼吸障害との関係が明らかとなった。また、臍帯ミルクの有効性が示された。

4. 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が作成され、介入研究の安全性が示された。

5. 介入児の予後評価：修正 1.5 歳の予後評価が確実に行われる体制の構築が行われた。また発達の評価法の国際標準化が行われた。

<考察>

介入試験が順調に進捗し、フォローアップデータの収集も計画通り進んでいる。また、介入に使用したガイドラインの普及も進められている。一方、本研究で明らかとなった母体および新生児への予後改善に繋がる診療行為は、今後のガイドラインに反映されると想像される。

<結論>

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。

#### 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、わが国は国際的に高い医療水準を維持している。しかしながら、ハイリスク児のなかには、死亡あるいは神経学的障害を伴う結果となることもある。一方、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が厚労省研究班の事業として構築された。このデータベースの解析の結果、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、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を標準化する介入を行い、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。なお、ハイリスク

児の予後は診療行為の介入だけでは十分でなく、周産期母子医療センターの組織文化等の医療組織としての評価とその介入も行うこととした。

一方、今回の介入試験での診療行為は、評価の基礎とすべきデータベースが整備されていなかったため、出生後のハイリスク児の管理とした。しかし現実には、出生前の産科の診療行為もより密接にハイリスク児の予後と関係する。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、今回の介入試験の対象児への出生前の産科の診療行為に関するデータベースを作成し、登録された児の予後から、後方視的に予後を改善できる産科の介入方法を検討する。

また、すでにハイリスク児のデータベースが蓄積されているので、このデータを用いて、ハイリスク児の予後改善に寄与する産科および新生児の介入因子を後方視的に解析し、予後改善に繋がる診療行為の検討を行う。

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ために、発達検査を実施できる臨床心理士の育成、発達評価を行うための発達テストの国際標準化を行い、国際比較が可能な指標を開発することも研究目的とする。

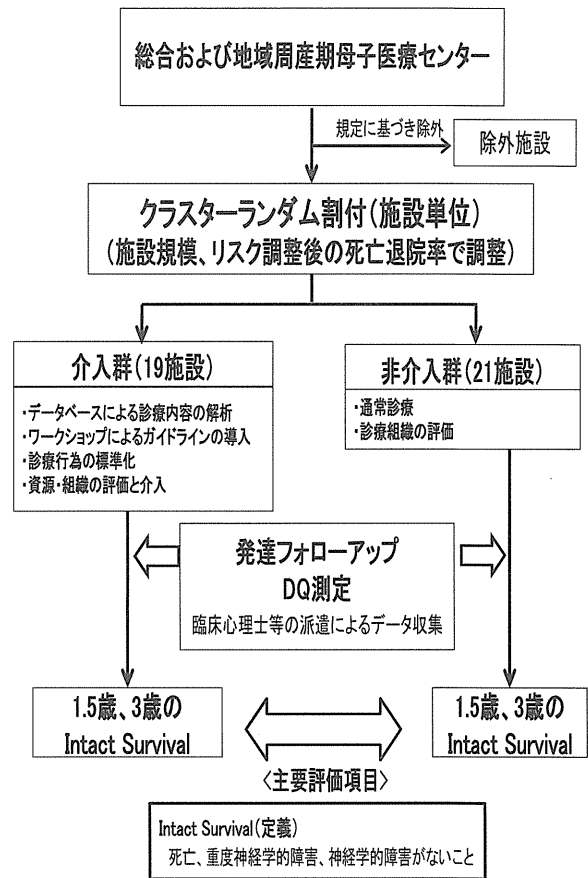
## B. 研究方法

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 楠田 聡（代表）、西田俊彦、三ツ橋偉子、中西秀彦、内山 温、森 臨太郎、佐々木八十子、豊島勝昭

図 1 に介入試験（INTACT : Improvement of NICU practice and team approach cluster randomized controlled trial）の流れを示す。

図 1 介入試験の流れ (INTACT: Improvement of Nicu practice and Team Approach Cluster randomized controlled Trial)



### 1) 対象

全国の総合あるいは地域周産期母子医療センターで、本試験への参加を同意した 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。

### 3) 介入方法

周産期医療分野で重要な診療行為について、予め診療ガイドラインを作成し、そのガイドラインを導入することで、各周産期母子医療センターの診療行為を標準化した。ガイドラインの導入のための手段として、参加型ワークショップ

プを介入施設で開催して診療行為の変容を促した。介入する診療行為は、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同定した。

#### 4) 評価方法

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介入群での予後の改善をエンドポイントとした。

#### 5) 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 歳および 3 歳での障害の無い生存率。副次評価項目は、1 歳半までの死亡等の登録児の評価と、周産期母子医療センターの組織機能。

#### 6) 目標例数

1 群で 1,400 例、計 2,800 例が必要症例数となった。

#### 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) 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、熊本市民病院

#### 9) 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）

わが国では、新生児集中治療によりハイリスク児の死亡率および予後が改善している。しかしながら、ハイリスク児である早産児の慢性肺疾患の発症頻度は減少していない。そこで、周産期母子医療センターネットワークデータベース（2003 年～2011 年、極低出生体重児 N=34,784）を慢性肺疾患の疾患分類の視点から解析した。

#### 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、介入試験に登録された新生児の母体情報を解析対象とした。施設ごとに産科より提出された症例数と小児科側で把握している症例数のマッチングを先ず実施し、両者の症例数の乖離の有無について施設ごとに確認した。

#### 4. 母体因子と予後の解析 池田智明（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（2003～2008 年）に登録された 1,500 g 以下かつ妊娠 22 週 0 日～33 週 6 日に出生した児を対象として、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検討した。

5. 新生児因子と予後の解析 細野茂春(分担)

早産児でも臍帯遅延結紮は出生時のヘモグロビン値の上昇による輸血回数減少のみならず、治療を必要とする低血圧と頭蓋内出血の頻度の減少が示されている。しかし、在胎期間が短い児ほど循環血液量が少ないにもかかわらず、出生時に臍帯結紮切離しての蘇生が必要となる。一方、わが国では臍帯遅延結紮に代わる方法として臍帯ミルクが導入されてきた。そこで、早産児に対する臍帯ミルクの効果をもメタ解析により明らかにした。

6. 統計解析計画の作成と実施 米本直裕(分担)

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究(クラスターランダム化試験)の登録、追跡期間中における統計解析課題についての検討を行う。

7. 介入児の予後評価 河野由美(分担)

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、介入試験で登録された児で正確に行われるように、フォローアップ体制の構築、修正1.5歳での評価状況の把握、3歳評価のためのプロトコルの確定と周知を行った。また、新版K式発達検査の妥当性の検証のために、国際標準の発達検査であるBayley III検査との相関を検討した。

(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

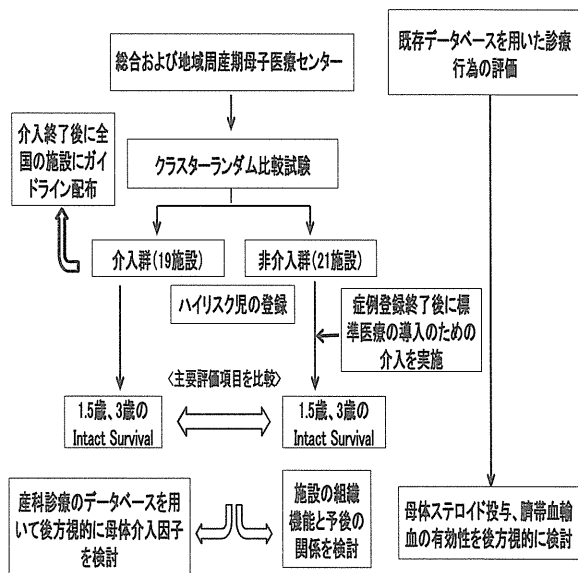
クデータベース登録を実施している施設についても、同様にデータ収集を続ける。これらの登録情報については、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省平成14年6月17日施行、平成16年12月28日改正、平成17年6月29日改正、平成19年8月16日改正、平成20年12月1日一部改正)を遵守する。本研究の実施については、研究実施主体とは独立した中央倫理委員会の承認を得た。また、安全性については、データ安全性評価委員会の承認を得た。また、個々の参加施設については、施設長および参加スタッフの、ハイリスク児の登録については、保護者の書面による同意を得た。なお、中央倫理委員会は、厚生労働省臨床研究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

本研究の全体構図を図2に示す。

図2 「周産期医療の質と安全の向上のための研究」の全体構図





### 1. 介入試験 楠田 聡 (代表)

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、平成 26 年 2 月 28 日で、目標症例数である 2,800 例に達したので、登録を終了した。平成 27 年 2 月段階では、登録対象は 3,333 例となっている。施設別の登録数は、平均 83 例/施設で、最多は 177 例、最少は 20 例であった。

登録児のうち、平成 25 年 1 月で 1,028 例がフォローアップ評価の対象となる。うち、39 例が NICU 退院時に死亡、5 例が未回答となった。したがって、修正 1 歳半の予後評価対象は生存退院した 984 例となる。そして、修正 1 歳半の予後が現時点で判明しているのは 676 例で、全体の約 70%となった。一方、フォローアップからの脱落は 31 例で、フォローアップ脱落率は 4.6%であった。なお、退院後に 7 例が修正 1 歳半までに死亡した。

組織・医療スタッフに関する調査研究として、研究参加施設に対してアンケート調査を 3 回実施した。回答数は、1 回目 (平成 24 年 2 月) 医師 316 名、看護師 1690 名、2 回目 (平成 25 年 2 月) 医師 313 名、看護師 1628 名、3 回目 (平成 26 年 2 月) 医師 296 名、看護師 1613 名であった。一方、施設資源情報調査は、平成 22~25 年分 (平成 23 年、24 年は 1 施設未回答、平成 25 年は 2 施設未回答) を回収した。今後 40 施設×3 年分のプロフィールを作成しフィードバックする。

症例登録が終了した平成 26 年 2 月以降に、今回の介入試験の対象群に対して、希望施設に、後期介入としてワークショップを実施した。希望施設は 18 であった。

### 2. 超低出生体重児の慢性肺疾患：成人後の慢性閉塞性肺疾患のリスク 藤村正哲 (分担)

9 年間の周産期母子医療センターネットワークデータベース (N=34,784) の解析の結果、新生児慢性肺疾患 CLD (N=10,754) の研究班分類 I・II 型 (64.5%) と III・IV 型 (18.0%) の発生比率は在胎期間 26 週以下で 7:3 であり、年次推移に変化がなく、子宮内炎症の慢性肺疾患発症への関与は変わらず続いていた。慢性肺疾患における在宅酸素療法施行率は III 型で 30%、IV 型で 20%であり、他の型 (10%) よりリスクが高い。学齢期呼吸機能検診で III・IV 型の新生児肺気腫は閉塞性障害の高いリスクを示した。この障害は成人期まで持続すると予測され、成人になったときの閉塞性肺機能障害 (COPD) のリスクは非常に高いと推測される。わが国の超低出生体重児の年間の出生数は約 3,000 例であり、毎年 COPD リスク者数は約 500 人で、41 歳~90 歳となっている超低出生体重出生の COPD リスク者は推計 25,000 人に達する。さらに、拘束性と混合性障害の者を加えた総数は 60,000 人となる。したがって、リスク児に対して適切な呼吸器検診を実施し、必要な指導と治療を行うことが早急に望まれる。

### 3. 産科のデータベース作成 松田義雄 (分担)

産科側データの回収は、全 40 施設中 38 施設で、未だ 2 施設からの提出がなかった。この 2 施設を除いて、母体情報としては 2,461 例が提出された。一方、新生児側の登録例は 3,333 例である。施設別に産科より提出された症例数と新生児側で把握している症例数のマッチングを行ったが、母体側と新生児側での登録数の乖離がある施設と逆に存在しない施設が観察された。半数以上の施設 (31 施設/40 施設) では、「新生児側症例数>産科側症例数」であったが、逆に「新生児側症例数<産科側症例数」である 9 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と、両者のマッチングが必要である。その結果、母体因子と児の予後の関係を検討することが可能となる。

#### 4. 母体ステロイドとハイリスク児の予後の解析 池田智明（分担）

ネットワークデータベースに登録された 10,394 例を解析対象とした。small for gestational age (SGA) 症例に対しての母体ステロイド有効性の検討では、1,929 人が解析対象となった。多変量解析を行った結果、新生児死亡率（オッズ比 0.73,  $p=0.22$ ）、呼吸窮迫症候群（オッズ比 1.10,  $p=0.48$ ）、脳室内出血（オッズ比 0.79,  $p=0.28$ ）、慢性肺疾患（オッズ比 1.18,  $p=0.29$ ）、敗血症（オッズ比 0.95,  $p=0.84$ ）であり、SGA には有効性が示されなかった。次に、妊娠 22 週から 34 週未満の組織学的絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド投与では、オッズ比は、新生児死亡率 0.50 (95% CI 0.38-0.68)、新生児痙攣 0.65 (95% CI 0.44-0.95)、脳室内出血 0.72 (95% CI 0.58-0.89)、呼吸窮迫症候群 0.72 (95% CI 0.60-0.85)、新生児敗血症 0.72 (95% CI 0.56-0.93) と、新生児死亡率、新生児痙攣、脳室内出血、呼吸窮迫症候群、敗血症の有意な減少効果が認められた。多胎例に対しては、呼吸窮迫症候群を減少させる効果は認められないものの、死亡率 0.73 (95%CI 0.55-0.97)、重症脳室内出血 0.57 (95%CI 0.38-0.85) と有意な減少が認められた。

#### 5. 早産児に対する臍帯ミルクの有効性に関する研究 細野茂春（分担）

umbilical cord milking または umbilical cord stripping を検索用語として PubMed で検索された文献で臍帯早期結紮群と比較検討し

ている文献を用いてメタ解析を行った。メタ解析の対象、介入、比較、アウトカムはそれぞれ早産児、臍帯ミルク、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。平成 26 年 12 月現在で 45 件の文献が PubMed で検索された。このうち 6 件を対象にメタ解析を行った。その結果、生後 28 日以内での輸血率のリスク比 0.70 (95%信頼区間 0.47, 1.04) で統計学的有意差は見られなかった。一方、入院期間中の輸血率に関しては、リスク比 0.51 (95%信頼区間 0.31, 0.82) で統計学的有意差をみとめた。副次指標としてヘモグロビン濃度はミルク群で 1.75g/dl (95%信頼区間 0.56, 2.92) と統計学的に有意に上昇した。同様に、ヘマトクリットでも、ミルク群で 4.83% (95%信頼区間 3.30, 6.36) と有意に上昇していた。入院中の死亡に関してはリスク比 0.45 (95%信頼区間 0.26, 0.79) で臍帯ミルクにより有意に低下を認めた。頭蓋内出血のリスク比は 0.55 (95%信頼区間 0.36, 0.85) で有意にミルク群で低下を認めたと、重症頭蓋内出血の発症リスクには有意差を認めなかった。修正 36 週での慢性肺疾患の発症リスクはリスク比 0.55 (95%信頼区間 0.36, 0.85) で有意に低下を認めた。

#### 6. 統計解析課題の検討 米本直裕（分担）

データモニタリングのための集計結果を算出し、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。一方、本介入試験の統計解析は、統計解析計画書を作成し、それに基づいて行う。計画書では、発達検査は新版 K 式発達検査で行うが、国際的に使用されている Bayley III 発達検査との相関を検討した。その結果、両者には十分な相関関係があり、本研究のアウトカムの妥当性が確認された。

#### 7. 介入児の予後評価 河野由美（分担）

平成 26 年 8 月、10 月、12 月と 2 か月毎に評価期限の修正 2 歳を迎える児の予後評価の WEB 登録状況、受診の有無、新版 K 式発達検査の実施の有無について確認した。その結果、12 月末時点で 1028 名が評価期限対象であり、死亡を除く 984 名中 676 名 (70%) で予後評価の有無が登録されていた。676 名中 617 名が受診あり (91%)、受診なしが 31 名 (4.6%)、退院後死亡 (1.0%) で残りは未確定であった。新版 K 式発達検査 DQ 値は 556 名 (受診者中の 90%) で登録されていた。一方、平成 27 年 2 月から始まる 3 歳 (暦年齢 3 歳 0 か月から 3 歳 6 か月未満までに実施) の予後評価プロトコールとして、3 歳相当の運動発達、認知発達、視覚障害の評価の方法を確定した。更に、3 歳では行動発達について、多動と自閉症スペクトラム障害を評価するための、本研究における評価基準を設けた。修正 1 歳 6 か月、3 歳の予後評価が、参加施設および協力施設で統一した方法で行われるよう、Q&A・資料集 (第 3 版) を作成し、研究参加施設の担当者には担当者会議、研究班会議で周知するとともに Q&A・資料集を配布した。一方、修正 1 歳 6 か月を対象とした、新版 K 式発達検査と国際基準の Bayley III 検査の相関について解析した。そして、新版 K 式検査の全領域発達指数 (DQ) と、Bayley III 検査の Cognitive、language、Motor の各スコアとの相関係数が高いことが示された。

#### D. 考察

本研究の主幹部分である介入試験は、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、平成 26 年 2 月 28 日で、目標症例数である 2,800 例に達し登録を終了した。平成 25 年 2 月段階では、登録対象は 3,333 例となっており、

当初の研究計画に従い順調に進んだ。一方、登録児のフォローアップは、平成 27 年 1 月で 1,028 例がフォローアップ評価の対象となるが、その約 70% で予後が登録されており、フォローアップについても計画通り実施されている。また、本研究の独創的な点である組織・医療スタッフに関する調査研究も、データの収集が進んでおり、予後データとの連結で貴重な解析が可能となる。また、症例登録が終了した後も、対照施設での介入ワークショップの実施、ガイドラインの全国の周産期母子医療センターへの配布と、周産期医療の向上のための努力が続けて行われており、本研究の果たす役割が大きいと考えられる。

早産児の慢性肺疾患と COPD 発症との関係は重要で、将来の呼吸障害を予防するために、早産児への早期の予防介入が必要である。今後、早産児と COPD 発症の関係をさらに詳細に検討する必要がある。

産科情報のデータベースは構築されたが、産科側と新生児側のデータの回収にミスマッチがあり、今後はさらに正確に両者をマッチングし、母体への介入因子を検討する必要がある。一方、既存のネットワークデータベースを用いた母体介入因子の検討では、母体ステロイド投与によるハイリスク児の予後改善の有効性が、絨毛膜炎母体、多胎でも示された。これらの解析結果は、今後産科ガイドラインに反映されると思われる。一方、臍帯ミルクの有用性がメタ解析で示された。既存のネットワークデータベースを用いた多数例での後方視的検討でも、同様に有効性が示されており、この介入因子も今後ガイドラインに導入されると推測される。したがって、本研究から複数の診療行為について、推奨の科学的なエビデンスを発信することができた。

介入試験の予後登録については、比較的順調

に進められているが、本研究の価値は予後の登録率に大きく依存するので、さらなる登録率の向上の努力が必要である。また、発達評価に関しては、新版 K 式発達検査と Bayley III 検査との相関が明確に示され、今後のわが国のハイリスク児フォローアップ研究に大きく寄与すると考えられる。

登録児のフォローアップが継続中であるが、研究自体は研究計画に則り進捗していると言える。

#### E. 結論

本研究の介入試験が順調に進み、予定症例数に達し、現在登録児の予後が登録中である。本研究による有害事象の報告は無かった。また、母体情報データベースの構築とデータ収集も進められている。一方、既存のネットワークデータベースを用いた検討も多く、成果が認められている。今後は、現在進められているフォローアップ体制の整備および登録児のフォローアップがさらに確実に行われるように研究班としてサポートする必要がある。

#### F. 健康危険情報

特に無し。

#### G. 研究発表

研究代表者

楠田 聡

1) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;8:1-7

2) Saji R, Hirasawa K, Ito M, Kusuda S, Konishi Y, Taga G. Probability distributions of the electroencephalogram envelope of preterm infants. *Clin Neurophysiol.* 2014; S1388-2457

3) Uchiyama A, Kushima R, Watanabe T, Kusuda S. Effect of l-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:177-82

4) Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, Fujimura M. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1,500g at birth in Japan. *Neonatology.* 2014;106:81-6.

5) Shah PS, Lee SK, Lui K, Sjörs G, Mori R, Reichman B, Håkansson S, Feliciano LS, Modi N, Adams M, Darlow B, Fujimura M, Kusuda S, Haslam R, Mirea L; International Network for Evaluating Outcomes of Neonates (iNeo). The International Network for Evaluating Outcomes of very low birth weight, very preterm neonates (iNeo): a protocol for collaborative comparisons of international health services for quality improvement in neonatal care. *BMC Pediatr.* 2014;14:110.

6) Totsu S, Yamasaki C, Terahara M, Uchiyama A, Kusuda S; Probiotics Study Group in Japan. Bifidobacterium and enteral feeding in preterm infants: cluster-randomized trial. *Pediatr Int.* 2014;56:714-9.

7) Morisaki N, Belfort MB, McCormick MC, Mori R, Noma H, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan. Brief

parenteral nutrition accelerates weight gain, head growth even in healthy VLBWs. PLoS One. 2014;9:e88392.

8) Yoshida K, Kawai M, Marumo C, Kanazawa H, Matsukura T, Kusuda S, Yorifuji T, Heike T. High prevalence of severe circulatory complications with diazoxide in premature infants. Neonatology. 2014;105:166-71.

分担研究者

藤村正哲

論文

1) 藤村 正哲. 子宮内炎症と早産児の慢性肺疾患. 日本未熟児新生児学会雑誌 2015;27:31-38

2) 藤村 正哲. 新生児慢性肺疾患、定義・歴史. 周産期医学 2014;44:993-1002

3) 藤村 正哲. ネットワーク研究の意義と新生児臨床研究ネットワーク-NRN(Neonatal Research Network)の活動一. 周産期医学 2013;43:557-564

4) Wariki, W. M. V., Mori, R., Boo, N.-Y., Cheah, I. G. S., Fujimura, M., Lee, J. and Wong, K. Y. (2013), Risk factors associated with outcomes of very low birthweight infants in four Asian countries. Journal of Paediatrics and Child Health. doi: 10.1111/jpc.12054

5) 藤村正哲. 日本の周産期・新生児医療が抱える課題とその解決に向けて. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2013;48:783-786.

6) 楠田 聡、藤村 正哲、渡辺 博. 新生児関連疾患がわが国の幼児死亡に与える影響. 日本小児科学会雑誌 2013;117:1267-1272

7) 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 Aug 24. [Epub ahead of print]

8) Isayama T, Shoo K, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, Shah PS, the Canadian Neonatal Network, the Neonatal Research Network of Japan. Comparison of Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants Between Canada and Japan. Pediatrics 2012;130:1.9

9) 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

10) 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

11) 横尾 京子、宇藤 裕子、楠田 聡、藤村 正哲他. 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一. 日本未熟児新生児学会雑誌 2011;306-312.

12) Mori R, Kusuda S, Fujimura M, on behalf of the Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. J Pediatr 2011; 159(1):110-114.

13) Kono Y, Mishina J, Yonemoto S, Fujimura M. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low-birthweight infants in the NICU Network. Pediatrics International 2011;53:930-935

14) 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 53:1051-8.

15) 渡辺 博、山中 龍宏、藤村 正哲. WHO

データベースによる 2000 年から 2005 年における 1～4 歳死亡率の先進 14 か国の国際比較.

日本小児科学会雑誌 2011;115:1926-1931.

16) 藤村 正哲. 私のモチベーション。Fetal and Neonatal Medicine 2011;3:140-143

17) Hirata K, Nishihara M, MD, Kitajima H, Fujimura M et al. Perinatal Factors associated with Long-term Respiratory Sequelae in Extremely-low-birth-weight Infants. Arch Dis Child 2015 (in press)

学会発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Sex Mediated Morbidities Interaction for Death or Neurodevelopmental Impairments in Infants Born at 22-27 Gestational Weeks in NRN Japan: A Mediation Analysis. 2014 PAS Annual Meeting, May 2014 Vancouver

2) Fujimura M, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S. The larger risk of poor cognitive function than that of CP with smaller gestation of preterm birth <29 weeks. 2013 PAS Annual Meeting, May 4 - 7 ~ Washington, DC.

3) 藤村 正哲. 新生児集中治療 NICU システムの現状と今後の方向性. 第 28 回日本医学会総会シンポジウム「周産期医療提供体制の発展に向けて」2011 年 4 月東京、シンポジウム

4) 藤村正哲. 周産期からひも解く子どもの育ちと支援. 第 8 回子ども学学術集会. 10 月西宮市、シンポジウム

5) Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care in Japan. Neonatal Forum, 1st Oriental Congress of Pediatrics. October 2011 Shanghai. Invited lecture

6) Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care and Japanese neonatal research network. Annual Autumn Meeting of Korean Society of Perinatology.

November 2011 Seoul. Invited lecture

7) Masanori Fujimura. Inflammation in utero and Subsequent Development of Chronic Lung Disease in Very Low Birthweight Infants.

Annual Autumn Meeting of Korean Society of Perinatology. November 2011 Seoul. Invited lecture

8) 藤村 正哲. 新生児集中治療の質と評価を考える. 第 55 回日本未熟児新生児学会. 特別講演 2010 年 神戸

9) 藤村 正哲. 新生児医療の日本から世界への発信. 第 56 回日本未熟児新生児学会. 特別講演 2011 年 11 月 東京

10) 藤村 正哲. 子宮内炎症と早産児の慢性肺疾患. 第 59 回日本未熟児新生児学会. 教育講演 2014 年 11 月、松山。

講演

1) 藤村 正哲. 子どもの療養環境の改善—これからの小児医療関係者にできること—. 文部科学省 平成 25 年度周産期医療環境整備事業 富山大学附属病院周産期母子センター 新生児部門 2013 年 6 月 富山

2) 藤村 正哲. 新生児の予後改善に果たす医療ネットワークと新生児データベースの役割—森から木をみる方法—. 第三回周産期研修会、周南産婦人科医会・周南小児科医会合同研修会. 2013 年 7 月 徳山市

3) 藤村 正哲. 極低出生体重児の長期発達予後. 第 39 回宮城県周産期医療懇話会、第 11 回宮城県委託周産期医療研修会 2011 年 仙台

4) 藤村 正哲. 医療と子どもの人権. 第 54 回日弁連人権擁護大会プレシンポジウム「医療を受ける子どもの人権」パネルディスカッション. 2011 年 5 月 大阪

5) Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care and Japanese



neonatal research network. 20th Anniversary Conference of Taiwan Premature Foundation. July 2011 Taipei.

放送、ウェブサイト

1) 藤村正哲、平野慎也、楠田聡、森臨太郎、河野由美、青谷裕文。新生児臨床研究ネットワーク NRN (neonatal research network)。愛育ネット 2011 年 2 月

<http://www.aiiku.or.jp/aiiku/jigyo/contents/kaisetsu/kaisetsu.htm>

松田義雄

1) Yoshio Matsuda, Hikaru Umezaki, Masaki Ogawa, Michitaka Ohwada, Shoji Satoh, Akihito Nakai. Umbilical arterial pH in patients with cerebral palsy. Early Human Development 2014 90;131-135

2) Masaki Ogawa, Yoshio Matsuda, Aiko Kobayashi, Minoru Mitani, Yasuo Makino, Hideo Matsui Plasma antithrombin levels correlate with albumin and total protein in gestational hypertension and preeclampsia Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2014;4:174-177

3) Hideaki Masuzaki, Nobuya Unno, ○Yoshio Matsuda, Masao Nakabayashi, Satoru Takeda, Nobuaki Mitsuda, Junichi Sugawara, Toshiyuki Yoshizato and Atsushi Yoshida Annual report of Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013: Development of Perinatal Emergency Care Systems and Suggestions JOGR 2014;40:335

4) Tokunaka M, Hasegawa J, Oba T, Nakamura M, Matsuoka R, Ichizuka K, Otsuki K, Okai T, Sekizawa A Decidual polyps are associated with preterm delivery in cases of attempted

uterine cervical polypectomy during the first and second trimester.. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jul 30:1-3.

5) Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, Cho K, Otsuki K, Ibara S, Terui K, Masumoto K, Murakoshi T, Nakai A, Tanaka M, Nakamura T Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. ; Executive Committee, Symposium on Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. Pediatr Int. 2014 Apr;56(2):215-21.

6) Otsuki K, Tokunaka M, Oba T, Nakamura M, Shirato N, Okai T Administration of oral and vaginal prebiotic lactoferrin for a woman with a refractory vaginitis recurring preterm delivery: appearance of lactobacillus in vaginal flora followed by term delivery.. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Feb;40(2):583-5.

7) 松田義雄 周産期の臨床研究をいかに進めていくかー常位胎盤早期剥離の解析を中心にー 日本周産期・新生児医学会雑誌 2014 ; 50 : 1208-1211

8) 松田義雄 妊婦と toxic shock syndrome 周産期感染症 2014 周産期医学 2014 ; 44 巻増刊号 : 135-139

9) 小川正樹、松田義雄 管理法はどう変わったか? : 温故知新 産科編 出生前ステロイド投与の変遷 周産期医学 2014 ; 44 : 327-330

10) 大槻 克文. 妊娠後半期における妊娠維持機構とその破綻 日産婦データベースを用いた因子解析と多施設共同 RCT に基づく背景別早産予防対策. 日本産科婦人科学会雑誌 66, 2499-2511 (2014)

11) 大槻 克文. 【感染症診療 update】 (II 章) 主要な臓器感染症 産科感染症 絨毛膜羊

膜炎. 日本医師会雑誌 143, S236-S239(2014)

12) 大槻 克文, 神保 正利, 太田 創. 【管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編】 頸管無力症. 周産期医学 44 巻 3 号 Page331-336(2014. 03)

13) 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美. 【ルチンケアの根拠を答えられますか? ふりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 前期破水で内診してはいけないのはなぜですか. 太田 創(昭和大学病院 総合周産期母子医療センター産科部門), ペリネイタルケア 33 巻 3 号 Page246-248(2014. 03)

14) 太田 創, 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美. 【ルチンケアの根拠を答えられますか? ふりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 切迫早産で安静の指示が出るのはなぜですか. ペリネイタルケア 33 巻 3 号 Page241-245(2014. 03)

15) 宮上 哲, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 8 章) ケーススタディ 検査はこう活用しよう! 妊婦が羊水流出感を自覚した. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page277-281(2014. 01)

16) 奥山 亜由美, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 6 章) 分娩時に必要な検査を理解しよう! Bishop スコア. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page208-211(2014. 01)

17) 秋野 亮介, 大槻 克文. 読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 4 章) 特別なニードがある場合の検査を理解しよう! 早産マーカー. ペリネイタルケア 2014 新春増刊

Page193-195(2014. 01)

18) 太田 創, 大場 智洋, 徳中 真由美, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 2 章) 超音波検査を理解しよう! 子宮頸管長・内子宮口の形態. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page110-116(2014. 01)

19) 折坂 勝, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 1 章) 妊娠中の基本検査を理解しよう! 細菌関連検査 腔分泌物培養検査. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page060-063(2014. 01)

20) 小出 容子, 大槻 克文, 山本 松男, 関沢 明彦. 【新たな早産予防戦略】 歯周病と早産. 産科と婦人科 81 巻 1 号 Page51-54(2014. 01)

21) 大槻 克文. 【新たな早産予防戦略】 頸管長と早産. 産科と婦人科 81 巻 1 号 Page39-45(2014. 01)

池田智明

1) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Jan 8:1-7.

2) Sasaki Y, et al. Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1500 g at birth in Japan. Neonatology. 2014;106(2):81-6.

3) Miyazaki K, et al. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very

- preterm infants after chorioamnionitis. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289: 1185-90.
- 4) Ishikawa H, et al. The effects of antenatal corticosteroids on short- and long-term outcomes in small-for-gestational-age infant. (under submission)
- 5) Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan 22.
- 6) Masuzaki H, Ikeda T, et al. Annual report of Subcommittee for Examination of Causes of Maternal Death and their Prevention in Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(2):336-7.
- 7) Takahashi JC, Ikeda T, et al. Pregnancy-associated Intracranial Hemorrhage: Results of a Survey of Neurosurgical Institutes across Japan. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(2):e65-71.
- 8) Ishikawa K, Ikeda T, et al. Cesarean delivery and perinatal mortality rates in Japan, 2007-2011. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013
- 9) Fukuda K, Ikeda T, et al. Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(8):565-70.
- 10) Horio H, Ikeda T, et al. Panel data analysis of cardiotocograph (CTG) data. Stud Health Technol Inform. 2013;192:1041.
- 11) Ishikane S, Ikeda T, et al. Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increases neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. Transplantation. 2013 27;96(8):697-706.
- 12) Katsuragi S, Ikeda T, et al. Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(5):452.e1-6.
- 13) Shiozaki T, Ikeda T, et al. Association of CXCR4 chemokine receptor type 4 expression and clinicopathologic features in human vulvar cancer. Int J Gynecol Cancer. 2013 ;23(6):1111-7.
- 14) Tsuji M, Ikeda T, et al. A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. Exp Neurol. 2013;247:218-25.
- 15) Miyoshi T, Ikeda T, et al. Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. Fetal Diagn Ther. 2013;34(1):19-25.
- 16) Tsuda H, Ikeda T, et al. Transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells protect against ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. Cell Transplant. 2013 Apr 2.
- 17) Kondo E, Ikeda T, et al. Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. Arch Gynecol Obstet. 2013 ;288(3):587-93.
- 18) Habe K, Ikeda T, et al. Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor

in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. *Int J Hematol.* 2013 ;97(3):345-50.

19) Kondo E, Ikeda T, et al. Torsion of a hydrosalpinx in a virgin patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hausser syndrome: report of a rare condition and its possible etiology. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 ;26(2):e37-8.

20) Miyoshi T, Ikeda T, et al. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J.* 2013;77(5):1166-70.

21) Ohuchi H, Ikeda T, et al. Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circ J.* 2013;77(2):470-6.

22) Katsuragi S, Ikeda T, et al. Immediate newborn outcome and mode of delivery: use of standardized fetal heart rate pattern management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 ;26(1):71-4.

## 2. 学会発表

1) 村林奈緒. 第 50 回日本周産期・新生児医学会学術集会

ワークショップ 5「ステロイドホルモンの使用と長期予後」「妊婦に対する出生前ステロイド治療と児の予後」

2) 宮崎頭. 第 66 回日本産科婦人科学会学術集会

「絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド治療と 3 歳児予後～日本における 1500g 未満児約 1 万例(周産期母子医療センターネットワークデータベース) の分析より～

3) 石川浩史. 第 66 回日本産科婦人科学会学術集会

「出生前経母体ステロイド投与の SGA 児における長期予後への効果—周産期母子医療センターネットワーク共通データベースの長期予後調査による解析結果—」

細野茂春

1) 細野茂春. 臍帯結紮時期 早期結紮から遅延結紮へ. *周産期医学* 44:419-422;2014

2) Hosono S, Hine K, Nagano N, Taguchi Y, Yoshikawa K, Okada T, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S. Residual blood volume in the umbilical cord of extremely premature infants. *Pediatr Int.* 2014(in press)

3) Hosono S, Tamura M, Tetsuya K, Masaki W, Isao K, Satoshi I. A survey of delivery room resuscitation practices at tertiary perinatal centers in Japan. *Pediatr Int.* 2014(in press)

4) Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Masanori Tamura. One-time umbilical cord milking after cord cutting has same effectiveness as multiple-time umbilical cord milking in infants born at less than 29 weeks of gestation. A retrospective study. *J Perinatol.* 2015 (in press)

5) 細野茂春. 胎盤血輸血. *小児内科* 2015(印刷中)

## 2. 学会発表

1) 細野茂春. 胎盤血輸血と新生児・乳児の貧血予防. 第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会. 横浜. 2014. 6

2) Hosono S. Does placental transfusion prevent from the development of iron deficiency anemia in infancy? Third China-US (xiaoxiang) International

Symposium of Pediatrics. Changsha China  
2014. 9

3) Hosono S, Tamura M, Kusud S, Mori R,  
Hirano M, Fujimura M. One-time umbilical  
cord milking after cord cutting reduces  
the need for red blood cell transfusion and  
reduces the mortality rate in  
extremely preterm infants; A multicenter  
randomizes controlled trial. Pediatrics  
Academic Societies Annual meeting. San  
Diego 2015. 4(予定)

米本直裕

1) Yumi Kono, Naohiro Yonemoto, Satoshi  
Kusuda, Masanori Fujimura. Sex Mediated  
Morbidities Interaction for Death or  
Neurodevelopmental Impairments in Infants

Born at 22-27 Gestational Weeks in NRN  
Japan: A Mediation Analysis. Pediatrics  
Academic Societies & Asian Society for  
Pediatric Research Joint Meeting. May3, 2014.  
Vancouver, Canada.

河野由美

1) 河野由美 周産期母子医療センターネット  
ワークデータベース解析からみた極低出生体  
重児の予後 日本小児科学会雑誌  
2014;118:613-622

H. 知的財産権の出願・登録状況  
無し。

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、  
中西秀彦、内山 温

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、斎藤朋子、佐々木慎仁、  
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

<研究目的>周産期母子医療センターの予後および診療行為には施設間差が存在する。そこで、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、ハイリスク児である極低出生体重児の予後が改善するかどうかを検証するための比較試験を実施することを目的とした。

#### <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、本試験への参加を同意した 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。
3. 介入方法：介入群では周産期医療分野で重要な診療行為を標準化した。標準化のためのガイドライン導入には、参加型ワークショップを開催した。ただし、介入する診療行為は、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。介入が必要な診療行為は施設別に異なるため、データベースに登録された予後の解析から予後の改善に直結する診療行為を同定した。
4. 評価方法：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予後。
5. 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 歳および 3 歳での障害の無い生存率とする。  
副次評価項目は、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、診療技量評価等の医療組織としての評価とする。