

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、  
白田東平、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

< 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。

6. 目標例数：1 群で 1,400 例、計 2,800 例とした。

< 研究結果 >

1. 登録数：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。最終登録数は 3,333 例となった。

2. 予後評価：登録児のうち、平成 25 年 1 月でのフォローアップ評価の対象の 984 例中、676 例（69%）で予後評価が行われた。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。

3. 組織・医療スタッフに関する調査研究：研究参加施設に対してスタッフのアンケート調査および施設資源情報調査を行い、施設のプロフィールを作成した。

4. 後期介入：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照群に対して、希望施設 18 に、介入ワークショップを実施した。

6. ガイドラインの配布：介入試験、症例登録、後期介入が終了後、今回の介入に使用した診療ガイドラインを、本研究に参加していない、全国の総合および地域周産期母子医療センター、周産期医療関係機関に配布した。

< 考察 > 平成 23 年に開始されたクラスターランダム化比較試験が順調に進捗し、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。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、特に問題は存在していない。

< 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、対象症例は目標症例数に平成 26 年 2 月に到達し、現在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が続けられている。

A．研究目的

わが国の周産期医療は、国際的に優れた水準を維持している。しかしながら、周産期母子医療センター間で予後の施設間差が存在する。さらに、診療行為にも施設間差が存在する。すなわち、周産期母子医療センターの診療行為を標準化することができれば、ハイリスク児の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唆された。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診療行為の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実施した。

B．研究方法

1. 対象

全国の総合周産期母子医療センターあるいは地域周産期母子医療センターで、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。介入群では、データベースに登録された 2007～2009 年出生の極低出生体重児の

治療法とその予後を解析し、その施設で全国標準と比べて劣っていると考えられる診療行為を抽出した。そして、これらの診療行為に対して、ガイドラインに基づく標準的な治療を提示した。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た。

### 3. 介入方法

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を介入施設で複数回開催し、現場での診療行為の変容を確認した。介入する診療行為は、ハイリスク児の予後改善に繋がる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)を選択した。ただし、介入が必要な診療行為は施設別に異なるため、参加施設の2007~2009年出生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修正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エンドポイントとする。

### 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。

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。

### 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1,400例、計2,800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

#### 11. 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。

##### (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。

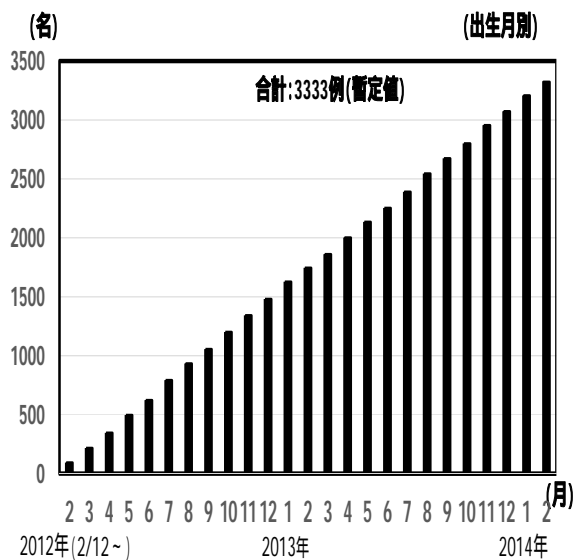
#### C. 研究結果

##### 1. 登録数

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。図 1 に登録開始後の登録症例数の推移を示す。平成 25 年 2 月段階では、登録対象は 3,333 例となっている。

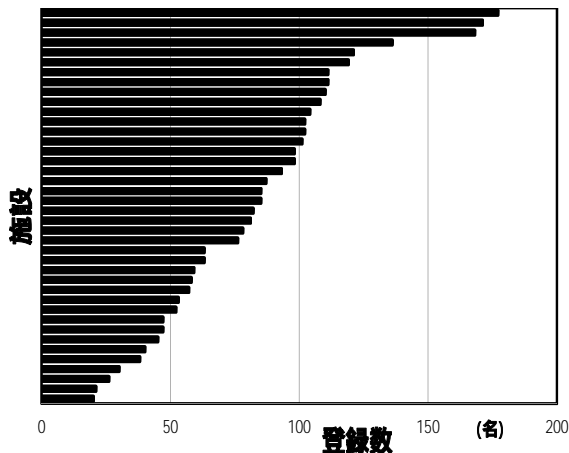
施設別の登録数を図 2 に示す。平均は 83 例/施設で、最多は 177 例、最少は 20 例であった。

図 1 累積登録症例数の推移



(平成 27 年 2 月現在)

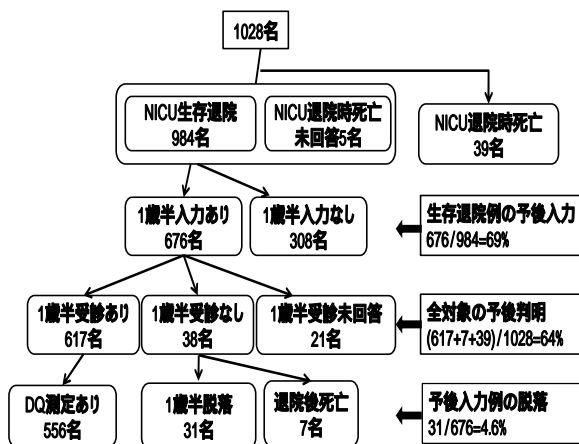
図 2 施設別登録数



2. 予後評価

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(修正 18 か月以上～24 か月未満)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。フォローアップに状況を図 3 に示す。

図 3 フォローアップ状況



(平成 27 年 1 月現在)

3. 組織・医療スタッフに関する調査研究

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 1,690 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 1,613 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。

4. 後期介入

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、介入のワークショップを実施した。希望施設は 18 で、表 1 に示すスケジュールで実施した。

対照群でのワークショップにおいても、周産期母子医療センター全体の取り組みとして実施し、比較試験の介入群と同等の介入効果が認められると考えられる。ただし、この後期介入の効果については、特に評価を実施する予定は存在しない。

表 1 対象群で後期介入

地域	施設名	開催日
大阪	市立豊中病院	2014年6月22日
広島	広島市民病院	7月26日
岡山	倉敷中央病院	9月14日
岡山	岡山医療センター	9月23日
静岡	静岡県立こども病院	10月4日
福井	福井県立病院	10月11日
長崎	長崎医療センター	10月18日
新潟	新潟市民病院	10月25日
新潟	新潟大学医学部総合病院	10月26日
青森	青森県立中央病院	11月1日
大阪	大阪府済生会吹田病院	11月15日
岐阜	岐阜県総合医療センター	11月24日
長野	長野県立こども病院	11月29日
山梨	山梨県立中央病院	12月7日
三重	三重中央医療センター	12月13日
三重	伊勢赤十字病院	12月14日
和歌山	和歌山県立医科大学医学部附属病院	2015年1月11日
東京	日本大学医学部医学部附属板橋病院	1月18日

### 5. 委員会関係

平成 26 年度は、中央倫理委員会、諮問委員会で委員会審議の対象となる事案は存在しなかった。一方、データ安全性評価委員会では、平成 26 年 10 月に第 2 回モニタリングレポートを提出し、審議を依頼した。なお、安全性評価は、平成 25 年 7 月、平成 26 年 1 月にもすでに実施し、今回は平成 26 年 10 月段階での評価を依頼した。重篤な有害事象の出現頻度を図 4 に示すが、試験対象例での有害事象の出現頻度の増加を認めていない。この結果、半年毎に実施している安全性評価では、特別な有害事象の出現はなく、安全に研究が行われていることが確認された。

図 4 有害事象の発現頻度

	INTACT 研究* 介入後 n=3213 n(%) / (現在報告数) 2012 年 2 月から 2014 年 2 月まで	INTACT 研究 介入前 n=5435 (%) 2007 年から 2009 年まで	NRN データベース n=10233 (%) 2010 年から 2011 年まで
院内死亡	120 (4.1) / 2930	491 (9)	720 (7)
脳室内出血	370 (12.7) / 2916	764 (14.1)	1281 (12.5)
壊死性腸炎	48 (1.6) / 2910	139 (2.6)	155 (1.5)
慢性肺疾患	1193 (41.6) / 2868	1781 (32.8)	3394 (33.2)
敗血症	228 (7.8) / 2910	463 (8.5)	807 (7.9)

\*現時点で報告がされているもののみ、約 300 名 (9.3%) が未報告

### 6. ガイドラインの配布

介入試験、症例登録、後期介入が終了したので、今回の介入に使用した診療ガイドラインを、本研究に参加していない、全国の総合および地域周産期母子医療センター、周産期医療関係機関の計 403 施設に配布した。

### D. 考察

平成 23 年に開始されたクラスターランダム

化比較試験は順調に進捗し、平成 26 年 2 月に目標症例数に達し、最終的には約 3,300 例が試験対象として登録された。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、平成 27 年 1 月現在で 670 例以上の症例の予後が判明し、約 70% のフォローアップ率となっていた。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た。さらに、今回の介入試験の対照群の施設に対しても、希望した 18 施設で介入のためのワークショップを開催し、診療行為の標準化を行った。また、今回の介入試験で使用した診療ガイドラインについては、広く全国の周産期医療関係施設に配布した。したがって、本介入研究は、当初の研究計画に従って順調に進捗し、登録児のフォローアップを継続している状況である。

一般的に、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が、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、本研究のような、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し、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方法であれば、周産期医療分野でも有効性を示せる可能性がある。さらに、この介入方法の有効性が示されれば、限られた人的資源で運用されている全国の

総合および地域周産期母子医療センターの予後改善に繋げることができる。一方、周産期医療と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でも、同様にも広げることが可能と考える。

現在登録児のフォローアップデータを収集中であり、このデータの最終解析結果がこの介入研究の最大のプロダクトとなる。

#### 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、対象症例は目標症例数に平成 26 年 2 月に到達し、現在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が続けられている。

F . 健康危険情報  
特に無し。

#### G . 研究発表

#### 1. 論文発表

#### 2. 学会発表

SPRAT (シェフィールド同僚評価表) による新生児科医の診療スキル評価 . 第58回日本未熟児新生児学会・学術集会, 2013年12月2日  
The Utility Of The Japanese Version Of The Sheffield Peer Review Assessment Tool (Sprat). 11th Asia Pacific Medical Education Conference. Singapore. January 17th , 2014

#### <学術論文>

Validation of an Instrument of Evaluating Doctors ' Competencies Using Multisource Feedback: the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT) Japanese Version

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

H . 知的財産権の出願・登録状況  
無し。

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
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.	8	1-7	2015
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.	106	81-6	2014
Shah PS, Lee SK, Lui K, Sjöring G, Mori R, Reichman B, Håkansson S, Feliciano LS, Modi N, Adams M, Darlow B, Fujimura M, Kusuda S, Haslam R, Miura 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 Pediatrics	14	110	2014



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	132	811-8	2013
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
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
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.	72	531-8	2012
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

Kusuda S, Takahashi N, Saito H T, Terai M, Kaneda H, Kato Y, Ohashi A, Watabe S, Johno K, Hirai K.	Survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high risk infants.	Pediatr Int	53	368-73	2011
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
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