

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」

分担研究報告書

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

研究分担者 米本直裕 国立精神・神経医療研究センター 研究員

研究要旨

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の課題であるモニタリングについての検討を行った。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、児の院内情報の集計を行った。モニタリングレポートはデータ安全性評価委員会に提出され、研究班に勧告が提示された。また、研究のアウトカムの国際標準に対する妥当性を検討のための統計解析を行い、それを確認した。研究の妥当性が高められた。

A．研究目的

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。

B．研究方法

1) データモニタリング

登録、追跡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、2014 年 9 月に症例登録システムに登録されていたデータを用いて、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）の集計を行った。院内情報については、参考情報として、本研究のベースラインデータ（介入前；2007 - 2009 年）、NRN データベース（2010 - 2011 年）を算出した。

2) アウトカムの妥当性に関する検討

本研究の主要アウトカムは 3 歳時での障害なき生存（INTACT）であるが、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」である。神経学的障害の評価は新

版 K 式で行うが、これは日本で開発された検査法であり、国際的標準ではない。そこで分担研究者の河野が主導し、新版 K 式と国際的標準の検査であるベイリー検査法との相関研究（低出生体重児における新版 K 式発達検査と Bayley III 検査の相関に関する研究）を主研究の付随研究として行い、その 1 歳半児の登録、データ収集が完了した。そこで、そのデータについて統計解析計画を立案し、解析を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究及び疫学研究に関する倫理指針を遵守し、使用したデータは中央、施設の倫理委員会で承認済みである。解析は連結不能匿名化されたデータで行い、セキュリティに留意した環境で作業を行う。

C．研究結果

1) データモニタリング

モニタリングレポートのための集計結果を算出（表 1-1、1-2）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。モニタリングレポートはデータ安全性評価委員会に提出され、研究班に勧告が提示された。ただし、一部の施設において登録漏れ、未入力などの問題が明らかになった。安全性評価委員会のから研究班に勧告され、事務局から各施設へのフィードバックが行われた。

2) アウトカムの妥当性に関する検討

統計解析は統計解析計画書を作成し、それに基づいて行った。(別紙)新版 K 式とベイリー検査の相関は十分にあり、本研究のアウトカムの妥当性が確認された。解析結果の詳細は現在投稿中である。

D . 考察

モニタリングレポートによって試験進捗が順調に行われていること、データ入力に課題があることがあらためて明らかになった。データ安全性評価委員会からも同意のコメントをうけ、研究班事務局から各施設に引き続き改善の要請が行われている。必要症例数を超える症例をすでに登録できており、最終データ固定にむけて、データの質を改善するため、事務局において、定期的にデータチェック、施設へのフィードバックが行われている。また関連研究の検討により、本研究のアウトカムの妥当性は高められた。今後、フォローアップで収集する、主要アウトカムである 3 歳の障害なき生存のデータの質を確保する必要があるだろう。

E . 結論

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。現時点での試験の妥当性を確認した。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Sex Mediated Morbidities Interaction for Death or Neurodevelopmental Impairments in Infants Born at 22-27 Gestational Weeks in NRN Japan: A Mediation Analysis. Yumi Kono, Naohiro Yonemoto, Satoshi Kusuda, Masanori Fujimura. Pediatrics Academic Societies & Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting. May3,2014. Vancouver, Canada.

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1-1

登録対象児の背景(群別の集計) n=3213

2012年2月から2014年2月末まで(登録システムに入力されている症例)

		介入群 n=1550 (%)	対照群 n=1663 (%)
性別	男	769 (49.6)	828 (49.8)
	女	767 (49.5)	834 (50.2)
	不明	1 (0.06)	1 (0.06)
	無回答	13 (0.84)	0 (0)
週数	22-26	394 (25.4)	435 (26.2)
	27以上	1154 (74.5)	1227 (73.8)
	無回答	2 (0.13)	1 (0.06)
出生体重	400-1000g	688 (44.4)	415 (41.6)
	1001-1500g	862 (55.6)	582 (58.4)
	無回答	0 (0)	0 (0)

表1 - 2

院内死亡および重篤な疾患の発生割合N,(%)INTACT開始前後、NRNデータとの比較

	INTACT研究* 介入後 n=3213 (%) 2012年2月から 2014年2月まで	INTACT研究 介入前 n=5433 (%) 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)

*登録システムに入力されている症例、約300名が未報告(9月現在)