

201424027B

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

総合研究報告書

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

総合研究報告書

平成 27 年 (2015) 3 月

研究代表者 楠田 聡

# 目 次

## 総合研究報告書

「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・・ 27

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

## 組織・医療スタッフに関する研究

研究協力者 佐々木八十子 国立成育医療研究センター研究所・・・・・・・・ 39

医療の質改善に関わる、超早産児のアウトカム指標に関する研究・・・・・・・・ 45

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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53

研究分担者 松田 義雄 東京女子医科大学産婦人科

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・・・・・・・・ 69

(特に出生前ステロイドの有効性に関して)

研究分担者 池田 智明 三重大学医学部産婦人科学講座・

胎盤血輸血による早期産児の死亡率と合併症減少効果に関する研究・・・・・・・・ 81

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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 89

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

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」  
総合研究報告書（平成25年度、平成26年度）

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、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。この仮説を証明するために、周産期母子医療センターの診療行為を標準化する比較介入試験を実施した。さらに、産科の診療行為に関するデータベースを作成し、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、ハイリスク児のネットワーク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産科および新生児の介入因子を後方視的に解析した。一方、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。
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、登録児の予後との解析から、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する。



4. 介入児の予後評価：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する。

<研究結果>

1. 介入試験：参加 40 施設を決定し、平成 24 年 2 月 11 日に症例の登録を開始した。平成 26 年 2 月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。
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、臍帯ミルクの有用性が示された。
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 歳の予後評価を行う体制が構築された。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全国への普及も進められている。

<結論>

研究計画書に従い、研究が遂行された。

#### A. 研究目的

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水準を維持している。しかしながら、ハイリスク児の予後は、死亡あるいは神経学的障害に繋がることも多い。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を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も優れているが、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。

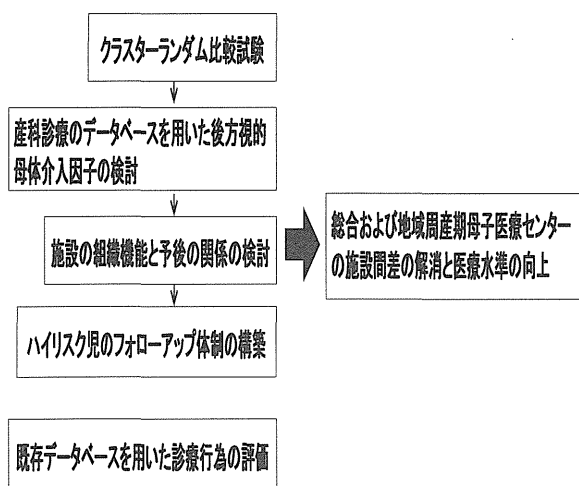
また、すでにハイリスク児のデータベースが蓄積されているので、このデータを用いて、ハ

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った。

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した。

図 1 に本研究の概念を示す。

図 1 「周産期医療の質と安全の向上のための研究」の概念



## 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

### 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下記の 40 施設とした。

### 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。

### 3) 介入方法

周産期医療分野で重要な 5 つの診療行為について、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とした。

### 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

図 2 に参加施設を示す。

図 2 参加施設リスト

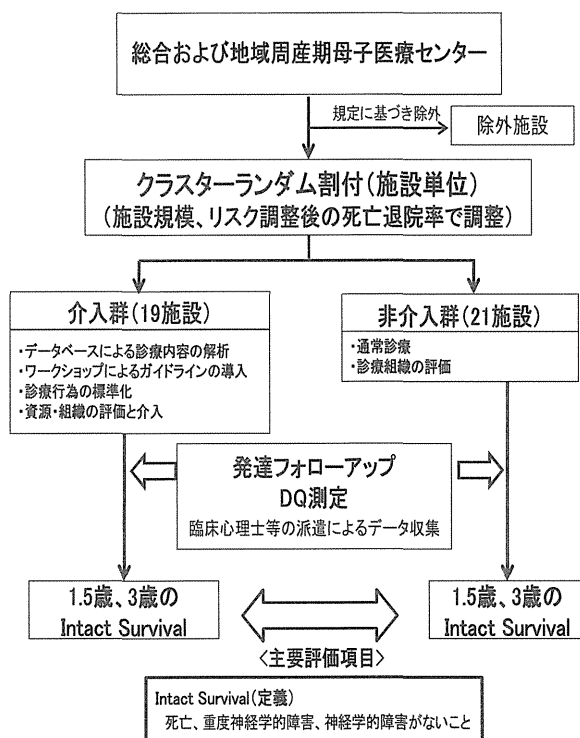
- | 介入群   | 非介入群   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 秋田赤十字病院</li> <li>・ 埼玉医科大学総合医療センター</li> <li>・ 川口市立医療センター</li> <li>・ 国立成育医療研究センター</li> <li>・ 労働者健康福祉機構横浜労災病院</li> <li>・ 聖隷浜松病院</li> <li>・ 浜松医科大学</li> <li>・ 石川県立中央病院</li> <li>・ 信州大学</li> <li>・ 名古屋第一赤十字病院</li> <li>・ 名古屋第二赤十字病院</li> <li>・ 北野病院</li> <li>・ 大阪府立母子保健総合医療センター</li> <li>・ 高槻病院</li> <li>・ 愛染橋病院</li> <li>・ 鳥取大学</li> <li>・ 広島県立広島病院</li> <li>・ 高知県・高知市企業団立高知医療センター</li> <li>・ 久留米大学病院</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 青森県立中央病院</li> <li>・ 日本大学板橋病院</li> <li>・ 聖路加国際病院</li> <li>・ 静岡県立こども病院</li> <li>・ 新潟大学</li> <li>・ 新潟市民病院</li> <li>・ 福井県立病院</li> <li>・ 山梨県立中央病院</li> <li>・ 長野県立こども病院</li> <li>・ 岐阜県総合医療センター</li> <li>・ 国立病院機構三重中央医療センター</li> <li>・ 山田赤十字病院</li> <li>・ 日本バプテスト病院</li> <li>・ 市立豊中病院</li> <li>・ 大阪府済生会吹田病院</li> <li>・ 和歌山県立医科大学</li> <li>・ 広島市立広島市民病院</li> <li>・ 国立病院機構岡山医療センター</li> <li>・ 倉敷中央病院</li> <li>・ 国立病院機構長崎医療センター</li> <li>・ 熊本市市民病院</li> </ul> |

### 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。

図3に介入研究の流れ図を示す。

図3 介入研究の流れ



### 2. 既存データベースでの検討 藤村正哲 (分担)

平成 25 年度は、既存ネットワークデータベースに登録された極低出生体重児の施設別標準化死亡比と新生児専従医師数との関係を検討する。平成 26 年度は、同データベースの慢性肺疾患児について、慢性閉塞性肺障害 (COPD) 発症予防のリスクを検討した。

### 3. 産科情報のデータベース作成 松田義雄 (分担)

産科情報のデータベースは、日本産科婦人科学会周産期登録データベースの現状と問題点を解明し、本研究および学会データベースとして利用価値の高いものを構築する。さらに、データベース構築後は、実際のデータ収集と登録された新生児データとのマッチングを行う。

### 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。統計学的検討はロジスティック回帰分析を行い、 $p < 0.05$  を有意と判定した。

### 5. 新生児因子と予後の解析 細野茂春 (分担)

既存ネットワークデータベースで、胎盤血輸血が調査項目に加わった後の 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 8,612 名を対象として臍帯血輸血の有効性を検討した。週数毎の生存率および合併症の頻度の有意差検定は多群間の  $\chi^2$  検定で、

生存・死亡の有無および母体ステロイド投与の有無での各疾患の頻度は 2 群間の  $\chi^2$  検定を行った。有意差は  $p < 0.05$  とした。

さらに、国際的に報告された臍帯ミルキングの比較試験の結果を用いて、その有効性を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)

研究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)の集計を行った。

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

本研究の主要アウトカム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指標であり、国際的標準ではない。そこで、新版 K 式と国際的標準の検査である Bayley III 検査法との相関研究を行った。

さらに、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)

「障害なき生存=Intact Survival」の定義に基づき、修正 1.5 歳および 3 歳での予後評価方法を確定するとともに、参加施設に周知した。

平成 25 年 9 月から開始した、修正 1.5 歳の予後評価状況を把握するため、登録症例の出生年月と在胎期間から評価期間が終了する修正 2 歳 0 か月相当時期を算出し、相当時期での予

後の登録状況のモニタリングを行った。そして、脱落予防のためのメール等もちいたフォローアップのシステム化と脱落例への対応方法を検討し対策を行った。

修正 1.5 歳および 3 歳の極低出生体重児を対象とし、本研究で発達評価に用いる新版 K 式検査の発達指数と広く国際的に用いられる 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。

既存データベースについては、極低出生体重児の情報を匿名化して収集することに関しては倫理的対策が取られている。そして、東京女子医科大学でデータ収集に関する疫学研究について、「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」として倫理委員会の承認を得ている。また、データ収集施設に入院した極低出生体重児については、保護者からデータ登録の書面による同意を得た。

新版 K 式発達検査の相関研究については、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。研究対象の保護者に研究説明を行い書面で同意を得た後に実施した。

C. 研究結果

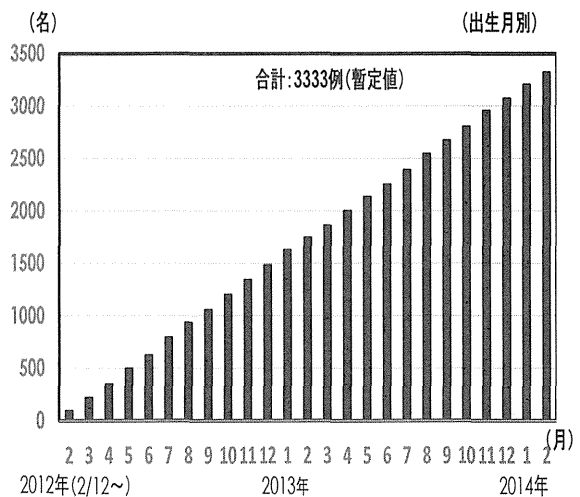
1. 介入試験

介入研究の研究計画書は、「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) で確定し、介入試験は平成 24 年 1 月から開始された。介入試験はその後も継続され、本研究である「周産期医療の質と安全の向上のための研究」(H25-医療-指定-003) へと引き継がれた。すなわち、平成 23 年 11 月に参加施設が決定し、同年 12 月にランダム化、平成 24 年 2 月から施設への介入の開始と入院児の登録が開始された。そして、登録児は 2 年後の平成 26 年 2 月に目標症例数に達して終了した (図 4)。

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。

また、介入試験終了後に全国の周産期母子医療センターに本介入試験で使用したガイドラインを配布した。また、希望施設では、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、介入ワークショップを実施した。希望施設は 18 であった。

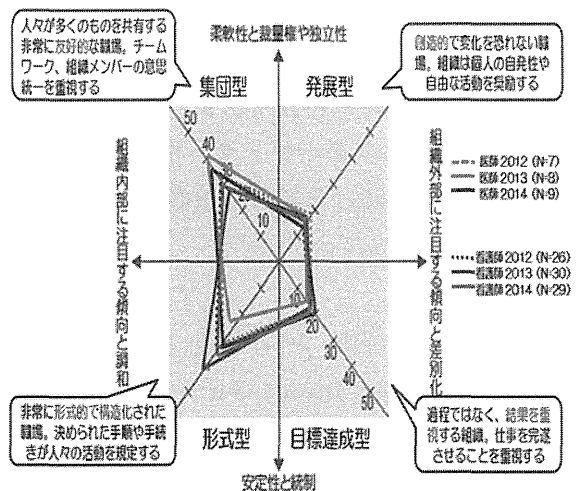
図 4 累積登録症例数の推移



(平成 27 年 2 月現在)

組織の変化を検討するため、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 1,628 名、3 回目 (平成 26 年 2 月) 医師 296 名、看護師 1,613 名であった。組織プロフィールの変化の例を図 5 に示す。

図 5 組織文化の変化



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。介入前 (平成 24 年) から介入 1 年後 (平成 25 年) にかけて、年間 NICU 入院数、年間新生児入院数にやや増加が見られるものの、病床数や実働労働時間を含めた医療スタッフの背景情報に大きな変化はなかった。ただし、実働労働時間は、施設間の差が大きいことに加え、8 割の施設が、厚生労働省が労災認定基準で過労死との因果関係が強いとした、月間 80 時間の超過勤務に相当する週平均労働時間 57 時間を上回っていた。組織内のコミュニケーションは、職種による違いがあり、看護師は医師に比べると、コミュニケーションに対する評価がやや厳しい傾向がある。また、医師が看護師とのコミュニケーションの正確さについて問題意識を感じている点は、多数の施設で共通した課題であることが分かった。複数の介入群施設からは、改善行動計画の活動を通して、以前よりもスタッフ間のコミュニケーションや意欲の向上を感じている、という報告を受けた。

診療スキルについては、両群において、介入前より介入 1 年後の診療スキルが向上した。今回は、評価の間隔が短く、介入による効果が認められなかった可能性がある (表 1)。

表 1 診療スキルの変化

介入前後の平均値の差

	介入群		対照群		有意確率 (両側)
	後値-前値 (平均値)	標準偏差	後値-前値 (平均値)	標準偏差	
全評価項目の平均	.42	.60	.44	.46	.841
診療に関する項目	.43	.63	.46	.48	.773
心理社会的スキル に関する項目	.41	.65	.40	.55	.954

2. 既存データベースでの検討 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標準化死亡比 (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 (図 6)。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 (図 7)。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。

図 6 中堅医師の新生児診療従事年数と SMR との関係

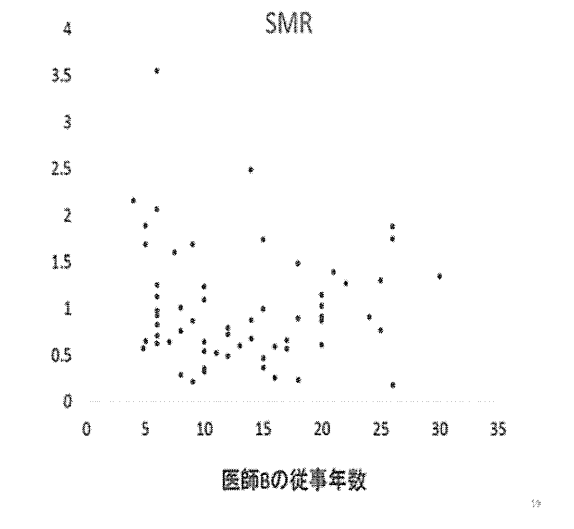
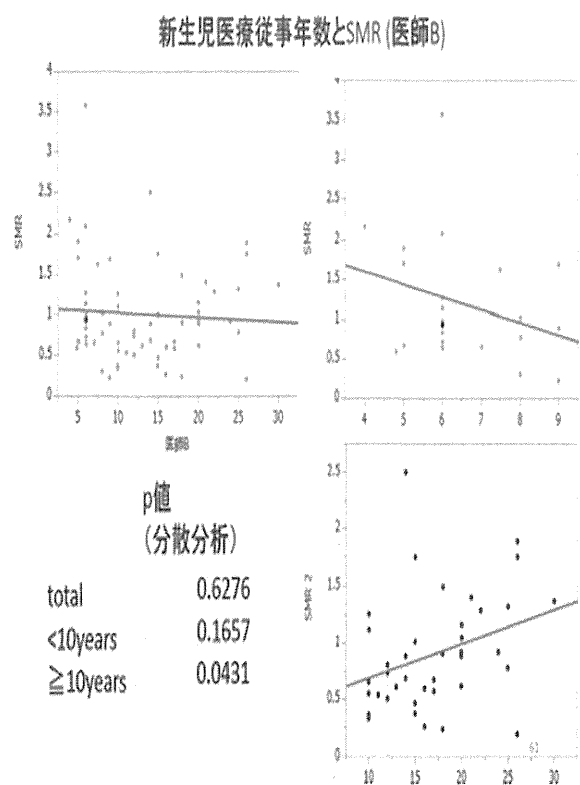


図 7 中堅医師の新生児診療従事年数と SMR との関係



3. 産科のデータベース作成 松田義雄(分担)  
産科情報のデータベースは、日本産科婦人科学会周産期登録データベースを改良して確定した(図8)。

図 8 産科データベース入力画面

図4 本研究での産科入力画面

※ 部分は、個人情報保護のため、集計時に削除されます。

次に、産科側データと新生児側データのマッチングを行った。産科側から提出された症例数は 2,461 例、同時期に新生児側で登録された症例数は 3,333 症例であり、提出された症例数において乖離が認められた。「新生児症例数 > 産科症例数」の 31 施設においてはマッチング率の幅が大きいことが推察され、「新生児症例数 < 産科症例数」の 9 施設では新生児の登録症例数が産科側の提出症例数の三分之一以下である施設も存在した。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の検討が必要である。

#### 4. 母体因子と予後の解析 池田智明 (分担)

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。出生前母体ステロイド投与 (antenatal steroids, 以下 AS) 群と非投与群全体での比較検討では、AS 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 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 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、small for gestational age (SGA) 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。以上の結果から、本研究班から以下のようなガイドラインが提唱できる。

CQ FGR 胎児に対する出生前母体ステロイド投与は？

Answer

1. FGR 胎児に対する出生前ステロイド投与の有用性は確立していないと認識する (C)。
2. FGR 胎児に早産の可能性がある場合の出生前ステロイド投与は、症例ごとに検討する (C)。

CQ 早産期で出生体重が 1500g 未満と診断される子宮内胎児発育遅延症例の分娩様式は？

Answer

出生前に経母体的にステロイドを投与し、分娩様式は帝王切開とすることが望ましい。

CQ 絨毛膜羊膜炎合併が疑われる妊婦への出生前ステロイド投与は？

Answer

1. 妊娠 22 週以降 32 週未満早産が 1 週間以内に予想される絨毛膜羊膜炎が疑われる切迫早産例にはベタメサゾン 12 mg を 24 時間ごと、計 2 回、筋肉注射する。
2. 臨床的絨毛膜羊膜炎と診断した切迫早産例に対する出生前ステロイド投与を推奨するだけの根拠は見つけることができなかった。

#### 5. 既存ネットワークデータベースを用いた検討 細野茂春 (分担)

極低出生体重児の生存群と死亡群 2 群間の検討では、母体ステロイド投与で有意に死亡率の低下が見られた。在胎週数別では特に 24 週で有意に死亡率の低下が見られた。母体ステロイド投与では死亡率を約 40% 低下することが示された ( $p < 0.001$ , 95% C. I. 0.44-0.80)。一方、ステロイド投与で呼吸窮迫症候群、頭蓋内出血の頻度の低下が見られたが動脈管開存症、早発型感染症の発症には有意差はなかった。しかし消化管疾患である壊死性腸炎および特発性小腸穿孔はステロイド投与群で有意に高かった (表 2)。

表 2 母体ステロイド投与の有無による合併症頻度

項目	有り	無し	95%CI	OR
RDS	72.9	76.1	0.78 to 0.97	0.86
PDA	55.2	53.9	0.97 to 1.18	1.07
IVH	18.9	25.5	0.61 to 0.77	0.69
IVH>=III	6	9.1	0.53 to 0.78	0.65
NEC	3.7	2.3	1.20 to 2.16	1.61
SLIP	4.8	3.6	1.05 to 1.72	1.35
Sepsis	12.4	13.6	0.78 to 1.05	0.9

一方、臍帯ミルキングに関しては年次別の施行率は 20%前後で母体ステロイドの 50%にはおよばないが増加傾向にある。生存率に関しては 1 週毎の在胎週数および週数在胎 22 週から 30 週全体で検討すると有意差はなかったが、在胎 22 週から 26 週で検討すると有意に胎盤血輸血群で死亡率が低かった(95%信頼区間 0.12,0.17, p<0.04) (表 3)。相対リスク比は 0.84 で Number needed to treat は 38 であった。

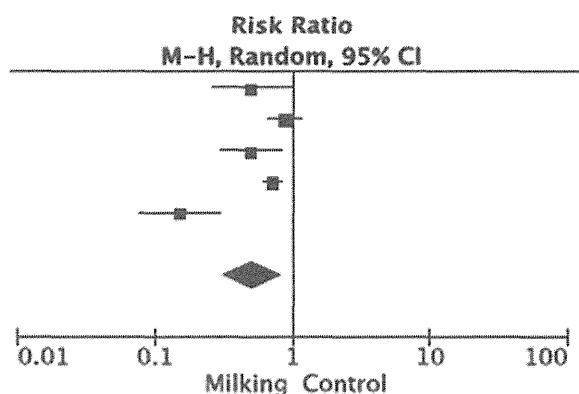
表 3 胎盤血輸血群と非胎盤血輸血群の比較

	胎盤血輸血 有り		胎盤血輸血 無し		p
	死亡	生存	死亡	生存	
22-26	164	984	533	2621	0.04
27-30	23	1025	138	5447	0.59
total	187	2009	671	8068	0.19

一方、メタ解析では、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

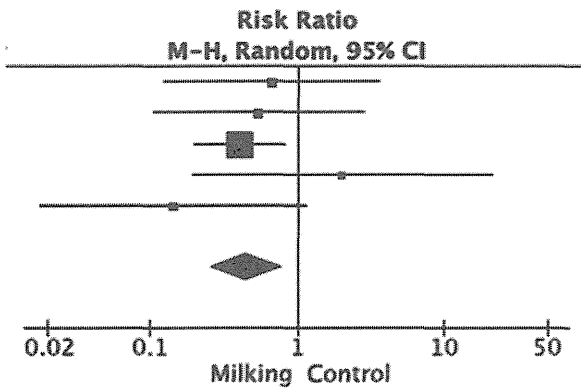
はそれぞれ早産児、臍帯ミルキング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。平成 26 年 12 月現在で 45 件の文献が PubMed で検索された。このうち 6 件を対象にメタ解析を行った。その結果、生後 28 日以内での輸血率のリスク比 0.70 (95%信頼区間 0.47, 1.04) で統計学的有意差は見られなかった。一方、入院期間中の輸血率に関しては、リスク比 0.51 (95%信頼区間 0.31, 0.82) で統計学的有意差をみとめた (図 9)。

図 9 入院中の輸血のリスク



副次指標としてヘモグロビン濃度はミルキング群で 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、ミルキング群で 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) で臍帯ミルキングにより有意に低下を認めた (図 10)。頭蓋内出血発症のリスク比は 0.55 (95%信頼区間 0.36, 0.85) で有意にミルキング群で低下を認めたが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。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。

図 10 死亡率の低下



6. 統計解析計画の作成と実施 米本直裕 (分担)

データモニタリングは2度(2013年7月、2014年9月)行った。モニタリングレポート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(表4)。

表4 第2回モニタリングレポート

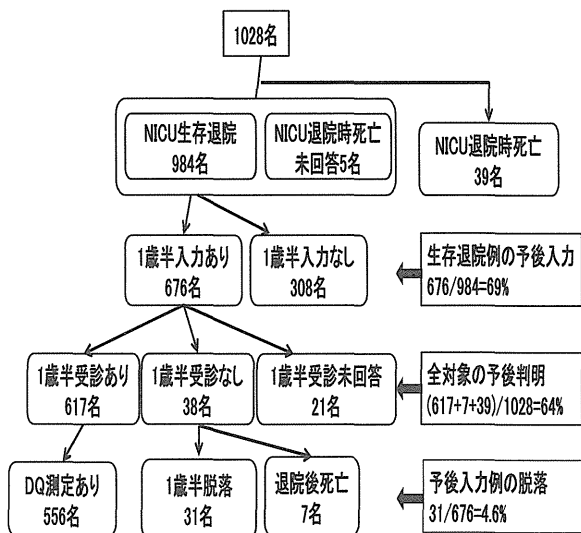
		介入群 n=1550 (%)	対照群 n=1663 (%)
性別	男	769 (49.6)	828 (49.8)
	女	767 (49.5)	834 (50.2)
	不明	1 (0.06)	1 (0.06)
	無回答	13 (0.84)	0 (0)
週数	22-26	394 (25.4)	435 (26.2)
	27以上	1154 (74.5)	1227 (73.8)
	無回答	2 (0.13)	1 (0.06)
出生体重	400-1000g	688 (44.4)	415 (41.6)
	1001-1500g	862 (55.6)	582 (58.4)
	無回答	0 (0)	0 (0)

サンプルサイズの再検討の結果、2800例が必要であることが明らかになった。妥当性研究の統計解析は統計解析計画書を作成し、それに基づいて行った。

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。図11に示すとおり、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。

図11 フォロアアップ状況



(平成27年1月現在)

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1.5歳を対象とした、新版K式発達検査



と Bayley III 検査の相関について解析した。ふたつの検査の対応する領域のスコア（認知適応と Cognitive、言語社会と language、姿勢運動と Motor）は高い相関関係が認められた。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も高値であった。

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。

## 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 2,400 例から 2,800 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。

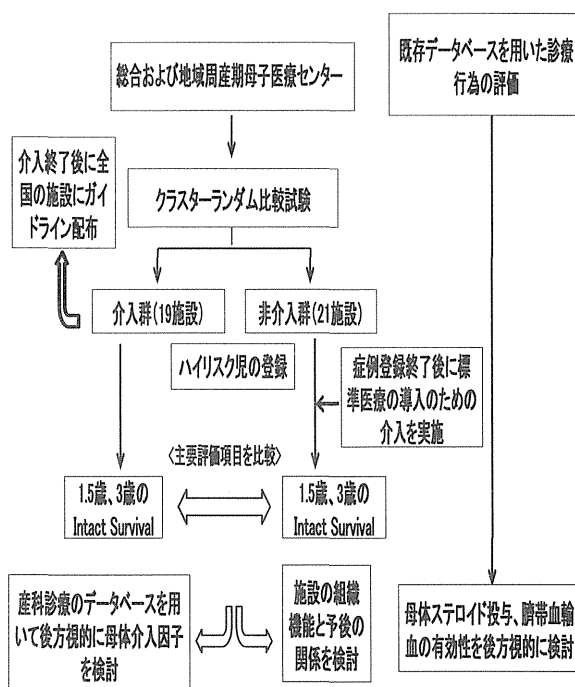
### 3) データ安全性評価委員会

平成 25 年 7 月および平成 26 年 2 月に委員会が開催された。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。

本研究の研究成果全体を図 12 に示す。

図 12 本研究全体の成果



## D. 考察

平成 24 年 2 月から開始された介入試験の症例登録は、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。さらに、周産期医療分野の診療ガイドラインへの新たな提言も作成できた。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) 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.
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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.
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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

- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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.
- 4) 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(1):62-71.
- 5) 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
- 6) 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.
- 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-。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 N, Kusuda 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) 藤村 正哲. 新生児救急医療の発展と課題 -アウトカムはどうすれば改善できるか? 小児保健研究 2010;69:195-201

16) 藤村 正哲 1)、平野慎也 1)、楠田 聡 2)、

森 臨太郎 3)、河野由美 4)、青谷裕文。新生児臨床研究ネットワーク NRN (neonatal research network)。母子保健情報第 62 号(2010 年 11 月) pp81-87

17) 小児科医の QOL を改善するプロジェクト チーム. 青谷 裕文, 恵谷 ゆり, 江原 朗, 江原 伯陽, 大矢 幸弘, 福田 泰子, 藤村 正哲, 舟本 仁一, 松裏 裕行, 宮本 朋幸, 吉田 哲也, 和田 紀久, 浜崎 雄平, 吉川 徳茂. 小児科医に必要な労働基準法の知識. 日本小児科学会雑誌 2010;114:1016-1022

学会発表

1) 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。第 48 回日本周産期・新生児医学会。大宮 特別講演, 2012

2) Fujimura M, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S. the Neonatal Research Network, Japan. Japanese Level III NICU Network for the Benchmark and Quality Improvement. Annual Meeting of the British Association of Perinatal Medicine, Cardiff UK . 2012

3) Fujimura M, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S. the Neonatal Research Network, Japan. The larger risk of poor cognitive function than that of CP with smaller gestation of preterm birth <29 weeks. Annual Meeting of the British Association of Perinatal Medicine, Cardiff UK. 2012

4) 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

5) 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。2011 年 10 月 西宮市、シンポジウム

6) Masanori Fujimura. Quality improvement

of tertiary neonatal care in Japan. Neonatal Forum, 1st Oriental Congress of Pediatrics. October 2011 Shanghai. 2011 Invited lecture

7) Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care and Japanese neonatal research network. Annual Autumn Meeting of Korean Society of Perinatology. November 2011 Seoul. 2011 Invited lecture

8) 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

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 東京

10) 藤村 正哲. 「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究. 平成 21 年度厚生労働科学研究・子ども家庭総合研究事業公開シンポジウム. シンポジウム 2010 年 3 月 東京

11) Kanazawa, PhD1, Hiroyuki Kitajima, MD2, Etsuyo Yamamoto2, Yukie Kosera2, Masanori Fujimura, MD2 and Naosuke Itoigawa, PhD3. Early precursors of developmental disorders for very low birth weight infants at one-and-a-half years of corrected age to predict school age outcome in Japan. Tadahiro 2010 Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Vancouver 2010

12) 金澤忠博・安田 純・北村真知子・加藤真由子・日野林俊彦・南 徹弘・北島博之・藤村正哲. 超低出生体重児の学齢期における心理・行動 (その 60). 多胎児の精神発達と行動問題. Psychological and Behavioral Outcomes in

Extremely Low Birthweight Children at School Age: Cognitive Development and Behavioral Problems of Multiple Birth Children. 日本心理学会第 74 回大会 (阪大) 2010

13) 藤村 正哲. 新しい医療人の育成の戦略. 第 6 回日本小児医療政策研究会. 基調講演 東京 2010

14) 藤村 正哲. 新生児集中治療の質と評価を考える - 標準化・ベンチマーク. 第 55 回日本未熟児新生児学会. 大阪 2010 特別講演  
**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,