

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・26年度）

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

研究分担者 細野茂春 日本大学医学部准教授

研究要旨

1. 新生児臨床研究ネットワーク（Neonatal Research Network : NRN）のデータベースを使用してどのような母体ステロイドと胎盤血輸血が早期産児の短期予後改善につながるかを検討した。2. 平成 25 年度の検討の結果、胎盤血輸血が予後改善につながることから、特に我が国で行われている臍帯ミルクングの効果についてメタ解析を行った。

研究 1 NRN データベース解析による介入効果の検討

対象： 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 名を対象とした。

結果：ステロイド投与は全体で 51.5%であった。週数別では在胎 24 週の児の生存率改善に有意に寄与していた。呼吸窮迫症候群の発症率に関してステロイド投与は全体では有意に低下が見られた。週数別の検討では在胎 27 週では統計学的に有意に呼吸窮迫症候群の発症率が低かった。また頭蓋内出血の頻度はステロイド投与で低下が見られたが、壊死性腸炎、特発性腸穿孔では母体ステロイド投与群で発症率が高かった。感染症の頻度には差が無かった。

一方、ミルクングの効果に関しては生存率について 1 週毎の在胎週数および在胎 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下していた($p<0.04$)。輸血回避については在胎 22-30 週全体で検討すると有意差はなかったが 1 週間毎の在胎週数で検討すると 26 週以降胎盤血輸血群で輸血率が低かった($p<0.001$)。死亡または輸血で検討すると在胎 26 週から 30 週で有意差を認めた($p<0.001$)。

研究 2

対象:Pub ME で検索された 5 件の臍帯ミルクングと臍帯早期結紮の比較試験と我が国での多施設共同研究の計 6 件の臨床研究の結果をメタ解析した。

方法：メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager 5.3 を使用した。

結果：入院期間中の輸血率に関しては 5 件の比較試験の結果リスク比 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ング群で 1.75 g/dl [95%信頼区間 0.56, 2.92] と統計学的に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] で臍帯ミルクングにより統計学的に有意に低下を認めた。

考察

コホート研究でも前方視的研究においても胎盤血輸血は早産児に対して輸血率軽減のみならず生存率向上が期待される治療法である。さらに神経学的後障害の危険因子である頭蓋内出血と慢性肺疾患の頻度の低下も見られる事から神経学的後障害の軽減に寄与する可能性がある。出生前ステロイドの実施率が 50%であり胎盤血輸血の施行率が 20%であることを考えると実施率を高めることにより超早期産児のさらなる予後改善がはかれる可能性があることが示唆された。

A. 研究目的

我が国の新生児の治療成績は世界トップクラスであるが在胎週数がより短い超早期産児では生存率および合併症頻度の改善余地が残されている。出生前介入としては母体ステロイド投与の有効性が報告されてきている。一方、出生時には胎盤血輸血、特に臍帯遅延結紮の効果が報告されている。臍帯遅延結紮は出生後 1 分以上臍帯結紮を遅らせることによって胎盤血の児への移行を期待する。早期産児では正期産児と比較して循環血液量が少なく胎盤血輸血が必要な児ほど在胎週数が短くその未熟性のため蘇生を必要とすることが多くの十分な時間臍帯結紮を遅らせることができないことが問題となっている。我が国では臍帯遅延結紮に代わる方法として 1990 年代から臍帯ミルクが行われてきたが、早産児における前方視的ランダム化比較試験は 2008 年に Hosono らがはじめて報告し、輸血率および輸血回数の軽減が図られることが報告された。本研究においては新生児臨床研究ネットワーク (NRN) に登録された極低出生体重児のデータから母体ステロイド投与と胎盤血輸血の効果について後方視的に検討した。また臍帯ミルクの効果についてメタ解析により分析する。

B. 研究方法

1. NRN データベース解析による介入の効果の検討

2003 年から NRN のデータベース登録が始

まったが胎盤血輸血が調査項目に加わった 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 χ^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 χ^2 検定を行った。有意差は $p < 0.05$ とした。統計的検定には IBM SPSS Statistics Ver.20 で行った。

データは NRN から匿名化されたデータをエクセルファイルで提供された。

C. 研究結果

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。呼吸窮迫症候群は両群で統計学的な有意差は見られなかった。動脈管開存症は生存群でそれ以外の疾患はすべて死亡群で有意に合併頻度が高かった。

ステロイド投与により 24-27 週全体での死亡率の低下が見られた。在胎週数別では 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) (表 2)。

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 3)。

表 1. 生存群と死亡群での合併症頻度

項目	生存	死亡	95%C.I.	O.R.
男児	54.1	54.6	0.83 to 1.16	
Steroid	52.2	44.2	1.09 to 1.51	1.38
RDS	73.5	74.8	0.93 to 1.03	
Air leak	2.8	10.9	0.18 to 0.32	0.24
PDA	54.8	47.4	1.14 to 1.60	1.35
IVH	19.9	40.4	0.31 to 0.44	0.37
IVH>=III	5.4	27.6	0.12 to 0.18	0.15
NEC	1.9	13.7	0.09 to 0.17	0.12
SLIP	3.4	11.8	0.20 to 0.35	0.27
Sepsis	10.7	63.6	0.19 to 0.27	0.22

95%C. I. :95%信頼区間、O. R. :オッズ比

表 2. 在胎週数別ステロイドの生存に対する効果

GA	有り	無し	95%C.I.	O.R.
24 週	12.9	20.1	0.44 to 0.80	0.59
25 週	10.3	13	0.56 to 1.06	0.77
26 週	5.6	7.9	0.47 to 1.00	0.69
27 週	4.8	5.1	0.61 to 1.40	0.93

表 3. 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%C.I.	O.R.
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、臍帯ミルク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(図 1)

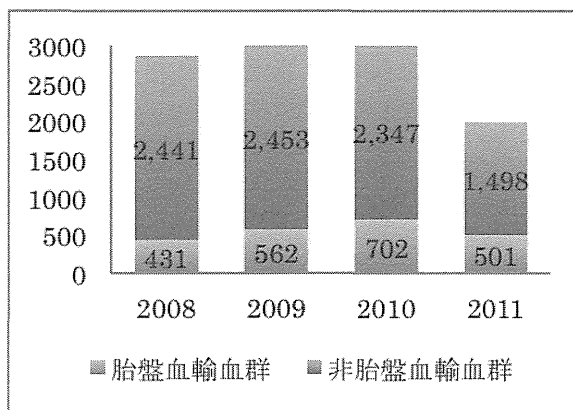


図 1 胎盤血輸血施行率の年次推移

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(表 4)。

表 4 胎盤血輸血群と非胎盤血輸血群の比較

週	胎盤血輸血 有り		胎盤血輸血 無し		P 値
	死亡	生存	死亡	生存	
22	24	28	121	84	0.09
23	42	129	134	366	0.57
24	48	239	116	589	0.92
25	31	258	94	700	0.61
26	19	330	68	882	0.27
27	14	314	55	1152	0.82
28	4	318	33	1348	0.28
29	3	241	27	1470	0.71
30	2	152	23	1477	0.91
total	187	2009	671	8068	0.19

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 5)。

相対リスク比は 0.84 で Number needed to treat は 38 であった。

表 5 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	
27-30	23	1025	138	5447	0.59
total	187	2009	671	8068	0.19

2. メタ解析による臍帯ミルキングの効果

B 研究方法

PubMed で umbilical cord milking または umbilical cord stripping を検索用語として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、臍帯ミルキング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。

C. 研究結果

2014 年 12 月現在で 45 文献が PubMed で検索された。このうち比較試験は 17 件で本文が英語以外の言語 2 件と異なる PICO の 11 件を除外した 6 件を採用した。2 件は同一の対象群であるため 5 件の比較試験に我が国で行われた多施設共同試験の結果を加え最終的に 6 件を対象にメタ解析を行った(図 1)。今回検索された早産児の研究は在胎 32 週以下の症例であった。Milking の回数は単回が 1 件で複数回が 5 件で前向き研究が 5 件、後ろ向き研究が 1 件であった。

45 文献 umbilical cord milking or stripping

↓
 総説 15
 本文が英語以外 2
 letter to editor & reply 2
 その他 9

↓
 17 文献 比較試験
 異なる PICO 11

↓
 6 文献 採用比較試験



5 件比較試験+多施設共同比較試験(投稿中)

図 2. 文献検索のフロー

入院期間中の輸血率に関しては 5 件の比較試験の結果リスク比 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 3)。

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
Hosono S 2008	7	20	14	20	16.9%	0.50	[0.26, 0.97]	2008
Alan S 2014	15	19	17	19	22.9%	0.88	[0.67, 1.17]	2014
Katheria AC 2014	11	30	22	30	19.3%	0.50	[0.30, 0.84]	2014
Patel S 2014	90	158	127	160	24.2%	0.72	[0.61, 0.84]	2014
Hosono S 2015	8	77	53	77	16.7%	0.15	[0.08, 0.30]	2015
Total (95% CI)		304		306	100.0%	0.51	[0.31, 0.82]	
Total events	131		233					
Heterogeneity: Tau ² = 0.24; Chi ² = 33.62, df = 4 (P < 0.00001); I ² = 88%								
Test for overall effect: Z = 2.76 (P = 0.006)								

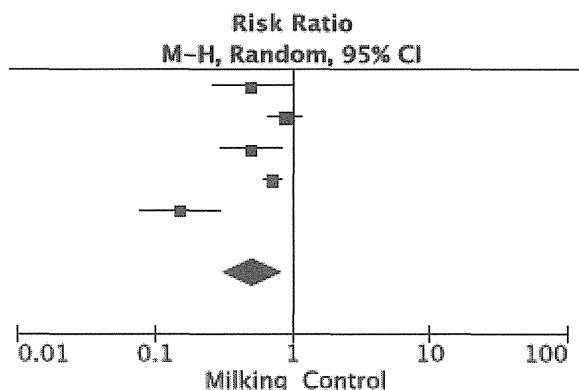


図 3. 入院中の輸血のリスク

副次指標としてヘモグロビン濃度はミルキ

ング群で 1.75 g/dl [95%信頼区間 0.56, 2.92] と統計学的に有意に上昇していた(図 4)。

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Mean Difference	IV, Random, 95% CI	Year	
	Mean	SD	Total	Total					
Hosono S 2008	16.5	1.4	20	14.1	1.6	20	45.8%	2.40 [1.47, 3.33]	2008
Hosono S 2015	15.3	2.1	77	14.1	1.9	77	54.2%	1.20 [0.57, 1.63]	2015
Total (95% CI)			97		97	100.0%		1.75 [0.58, 2.92]	

Heterogeneity: Tau² = 0.55; Chi² = 4.36, df = 1 (P = 0.04); I² = 77%
Test for overall effect: Z = 2.93 (P = 0.003)

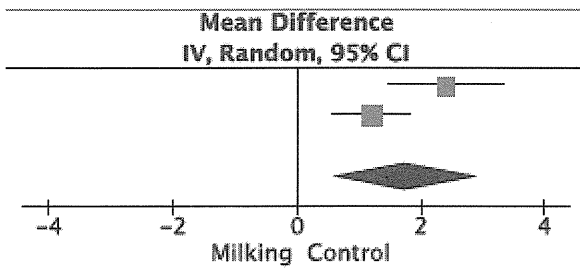


図 4 平均ヘモグロビン値の差

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統計学的に有意に低下を認めた(図 5)。

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio	M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total				
Hosono S 2008	2	20	3	20	11.1%	0.67 [0.12, 3.57]	2008	
March MI 2013	2	36	4	39	11.7%	0.54 [0.11, 2.78]	2013	
Patel S 2014	10	158	25	160	64.1%	0.41 [0.20, 0.82]	2014	
Katheria AC 2014	2	30	1	30	5.7%	2.00 [0.19, 20.90]	2014	
Hosono S 2015	1	77	7	77	7.3%	0.14 [0.02, 1.13]	2015	
Total (95% CI)		321		326	100.0%		0.45 [0.26, 0.79]	

Total events: 17 (Milking), 40 (Control)
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.10, df = 4 (P = 0.54); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)

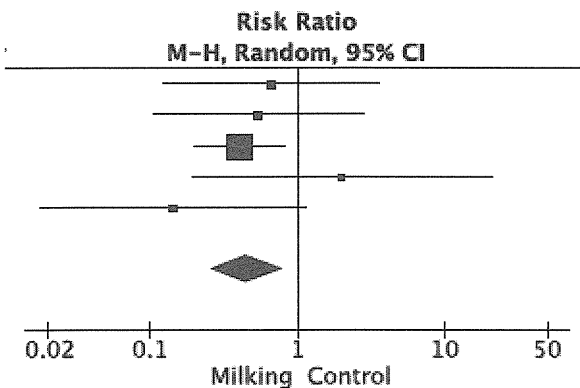


図 5 入院中の死亡リスク比

すべての重症度での頭蓋内出血の発症のリスク比は 0.55 [95%信頼区間 0.36, 0.85] で統計学的に有意にミルキング群で低下を認めた

(図 6)

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Odds Ratio	M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	2	20	4	20	11.7%	0.44 [0.07, 2.76]	
Hosono S 2015	0	77	4	77	14.6%	0.11 [0.01, 1.99]	
Katheria AC 2014	2	30	4	30	12.2%	0.46 [0.08, 2.75]	
Patel S 2014	15	158	21	160	61.5%	0.69 [0.34, 1.40]	
Total (95% CI)		285		287	100.0%		0.55 [0.31, 0.99]

Total events: 19 (Milking), 33 (Control)
Heterogeneity: Chi² = 1.72, df = 3 (P = 0.63); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)

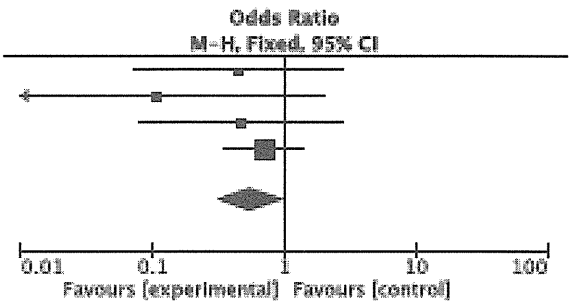


図 6. すべての重症度での頭蓋内出血のリスク

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] で統計学的に有意に低下を認めた(図 7)。

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio	M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total				
Hosono S 2008	0	20	4	20	2.3%	0.11 [0.01, 1.94]	2008	
March MI 2013	4	36	9	39	15.4%	0.48 [0.16, 1.43]	2013	
Katheria AC 2014	4	30	12	30	17.7%	0.33 [0.12, 0.92]	2014	
Hosono S 2015	18	77	26	77	64.7%	0.69 [0.42, 1.15]	2015	
Total (95% CI)		163		166	100.0%		0.55 [0.36, 0.85]	

Total events: 26 (Milking), 51 (Control)
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.08, df = 3 (P = 0.38); I² = 2%
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)

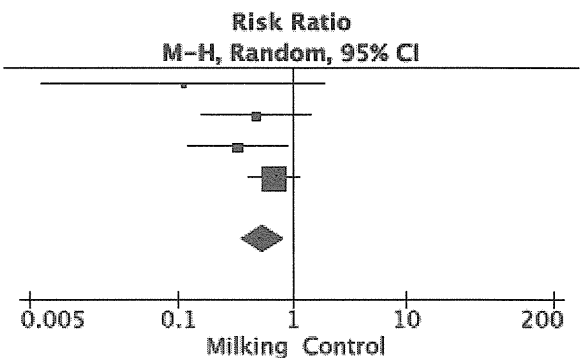


図 7 慢性肺疾患発症のリスク

D. 考察

コホート研究においてもメタ解析において

も早産児において臍帯ミルキングは臍帯遅延結紮と同様、出生時のヘモグロビン濃度の上昇を認め、輸血リスク回避として同様な効果が期待できる。臍帯ミルキングは臍帯遅延結紮と比較して急速な容量負荷になるにもかかわらず頭蓋内出血の頻度はすべての重症度を含めた検討で低下を認めた。臍帯遅延結紮と臍帯ミルキングが同等または非劣勢であるかは同等性試験または非劣勢試験を行う必要がある。Kurzer らが 2014 年に 32 週未満で出生した早産児で臍帯遅延結紮と臍帯ミルキングの比較試験を行い両群間で統計的有意差が認められなかったとしている。

臍帯遅延結紮においても臍帯ミルキングにおいても神経学的後障害の検討は臍帯遅延結紮において Mercer らの修正 7 か月までの報告があるだけであり長期の神経学的後障害の検討は今後の重要な検討課題である。

また、母体ステロイド投与は児の生存率向上に対して有意に寄与しており出生後の早産型敗血症の頻度の増加は見られなかった。2007 年から 2011 年までのデータでは母体ステロイド投与率は 51.4%に過ぎず投与率の上げることによりさらなる予後改善につながる事が期待でき、出生前ステロイドと現在 20%前後である出生時の胎盤血輸血の施行率を上げることにより早産児においてさらなる予後改善につながると考えられた。

E. 結論

胎盤血輸血はコストフリーでその手技も簡便であるため早産児の蘇生を必要とする児に関しては臍帯遅延結紮に代わる介入方法として臍帯ミルキングを推奨すべきで出生前ステロイドと共に施行率を上げる必要がある。

F. 健康危険情報

(代表者のみ)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ghavam S, Batra D, Mercer J, Kugelman A, Hosono S, Rabe H, Kirpalani H. Effects of Placental Transfusion in Extremely Low Birth Weight Infants: Meta-analysis of Long and Short term outcomes. *Transfusion*. 54:1192-8;2014

2. 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

3. 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*. 2015(in press)

4. 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)

5. Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M. 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)

6. 細野茂春. 胎盤血輸血. *小児内科* 2015(印刷中)

2. 学会発表

1. Hosono S. Umbilical cord milking in extremely low birth weight infants* Result of

RCT in Japan. 3rd Neonatal Resuscitation

Research Workshop. Maryland USA 2013. 4.

2. Hosono S. Placental transfusion; New strategy of neonatal resuscitation Up dated.

China-US (Xiaoxiang) Summit of Pediatrics.

Changsha China 2013. 6

3. 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

4. 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

5. 細野茂春, 長野伸彦, 宗像俊, 田口洋祐, 吉川香代, 白倉幸宏, 岡田知雄, 高橋滋, 高橋昌里. 超早産児の臍帯血内残存血液量に関する検討. 第58回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2014. 11

6. 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 randomized controlled trial. Pediatrics Academic Societies Annual meeting. San Diego 2015. 4

(予定)

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Ghavam S, Batra D, Mercer J, Kugelmann A, Hosono S, Rabe H, Kirpalani H.	Effects of Placental Transfusion in Extremely Low Birth Weight Infants: Meta-analysis of Long and Short term outcomes.	Transfusion.	54	1192-8	2014
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
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)
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)
Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M.	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)

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・26年度）

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

研究協力者 神垣有美 国立精神・神経医療研究センター 研究生

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）の研究期間中における統計解析の課題について検討を行った。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作成のため、児背景、児の院内情報の集計を行った。一部にデータ入力遅れの問題が明らかになった。また、サンプルサイズの再検討を行い、計 2800 例が必要であることが明らかになった。さらに、研究のアウトカムの国際標準に対する妥当性を検討する統計解析を行い、これを確認した。

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）の研究期間中での統計解析の課題について検討を行う。

B. 研究方法

1) データモニタリング

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。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) サンプルサイズの再検討

試験開始時からの参加施設数の拡大（40 施設）、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-correlation co-efficient)の検討を加味し、サンプルサイズの再検討を行った。施設内

相関の検討では関連文献の文献検索、NRN データベース（2003－2008年）の解析を行った。

3) 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指標であり、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

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（表 1-1、1-2、1-3）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。ただし、一部の施設においてデータ入力の遅れの問題が明らかになり、研究班事務局からフィードバックが行われた。

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。施設内関連の検討では、検索された先行研究（表 2）では、研究によって ICC にばらつきがあったが、事前計画の範囲内であった。

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。（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。妥当性の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明らかになった。データ入力に関しては、事務局から各施設にフィードバックが行われ、改善の要請が行われている。最終データ固定にむけて、データの欠損や不明を改善するため、引き続き、データチェックを行っている。

サンプルサイズの再検討では、最終的な症例数が確定し、計画書の改訂が行われた。

関連研究の検討では、本研究のアウトカムの妥当性が確認された。今後は、フォローアップでの追跡率、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）の実施期間中における統計解析課題を検討し、必要な変更を行い、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=1936
2012年2月から2013年7月まで

		介入群 n=939 (%)	対照群 n=997 (%)
性別	男	471 (50.2)	498 (50.0)
	女	460 (49.0)	495 (49.6)
	不明	0 (0)	1 (0.1)
	無回答	8 (0.8)	3 (0.3)
週数	22-26	228 (24.3)	251 (25.2)
	27以上	710 (75.6)	745 (74.7)
	無回答	1 (0.1)	1 (0.1)
出生体重	400-1000g	411 (43.8)	415 (41.6)
	1001-1500g	528 (56.2)	582 (58.4)
	無回答	0 (0)	0 (0)

表 1-2

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1-3

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
*報告がされているもののみ

	INTACT研究* 介入後 n=3213 (%) 2012年2月から 2014年2月まで	INTACT研究 介入後 n=1936 (%) 2012年2月から 2013年7月まで	INTACT研究 介入前 n=543 3 (%) 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	67 (3.5)	491 (9)	720 (7)
脳室内出血	370 (12.7)/2916	181 (9.4)	764 (14.1)	1281 (12.5)
壊死性腸炎	48 (1.6)/2910	18 (0.9)	139 (2.6)	155 (1.5)
慢性肺疾患	1193 (41.6)/2868	564 (29.1)	1781(32.8)	3394 (33.2)
敗血症	228 (7.8)/2910	123 (6.4)	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)

表2

– 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. <i>BMJ</i> . 2004 Oct 30;329(7473):1004.
– Roudsari B, Fowler R, Nathens A. Intraclass correlation coefficient in multicenter childhood trauma studies. <i>Injury Prevention</i> 2007; 13(5):344-7.
– Pagel C, Prost A, Lewycka S, Das S, Colbourne 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. <i>Trials</i> 2011; 12:151.

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

解析計画書

Version 1.2

米本 直裕

本計画書では、「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」における解析計画の詳細について記載する。

1. 目的

低出生体重児における新版 K 式発達検査と Bayley III 検査の相関関係について検討し、両者の互換可能性を確認する。

2. データ

データセット名：kbayleydata.xls 計 124 名

データセットの変数：A：出生時及び院内 B：診察時 C：K 式 D:Bayley

変数名	解析変数名	
No	No	数字：1-124 (追加)
割付	Rand	0: Bayley 後 K 式前 1: Bayley 前 K 式後 (追加)
評価順番	Randout	0: Bayley 後 K 式前 2: Bayley 前 K 式後 (追加)
出生年	A1	数字：2011, 2012
施設 ID	A2	文字
施設 ID 数字	A2a	数字
患者匿名化番号	A3	数字
出生時母年齢	A4	数字 <不明 1 院外出生のため不明>
母の妊娠回数	A5	数字
母の分娩回数	A6	数字
出生前ステロイド投与	A7	1：なし 2：あり 3：不明
性別	A8	1：女 2：男
院内出生	A9	1：なし 2：あり
多胎の有無	A10	1：単胎 2：多胎 (18 例)
在胎期間週	A11	数字
在胎期間日	A12	数字
出生体重	A13	数字
先天異常	A14	1：なし 2：あり
先天異常内容	A15	文字
慢性肺疾患	A16	1：なし 2：あり

脳室内出血 3 度以上	A17	1：なし 2：あり
脳室周囲白質軟化症	A18	1：なし 2：あり
敗血症	A19	1：なし 2：あり
消化管穿孔	A20	1：なし <全例なし>
未熟児網膜症	A21	1：なし 2：あり
晩期循環不全	A22	1：なし 2：あり
修正月齢	B1	数字
暦年齢	B2	数字
体重	B3	数字
身長	B4	数字
頭囲	B5	数字
脳性麻痺	B6	1：なし 2：あり(5 例)
片側または両側の失明	B7	1：なし <全例なし>
補聴器の使用	B8	1：なし <全例なし>
検査時合併症	B678a	1：なし 2：あり (追加) <脳性麻痺 5 例のみ>
新版 K 式検査日	B9	YYYY/MM/DD
Bayley III 検査日	B10	YYYY/MM/DD
検査間隔 (日)	B11	数字 (追加)
検査間隔 (日) 絶対値	B11a	数字 <絶対値> (追加)
精密年齢	B12	数字
修正精密年齢	B13	数字
換算生活年齢	B14	数字 <2 例欠測>
修正概算生活年齢	B15	数字 <2 例欠測>
PM 得点	C1	数字
PM 発達年齢	C2	数字 <9 例欠側>
PMDQ	C3	数字
PM 修正 DQ	C4	数字*
CA 得点	C5	数字
CA 発達年齢	C6	数字 <9 例欠側>
CADQ	C7	数字
CA 修正 DQ	C8	数字*
LS 得点	C9	数字
LS 発達年齢	C10	数字 <9 例欠側>
LSDQ	C11	数字
LS 修正 DQ	C12	数字*
全領域得点	C13	数字
全領域発達年齢	C14	数字 <9 例欠側>

全領域 DQ	C15	数字
全領域修正 DQ	C16	数字*
ベイリー月齢	D1	数字
ベイリー日	D2	数字
ベイリー修正月齢	D3	数字
ベイリー修正日	D4	数字
cognitive raw score	D5	数字
修正 cognitive scaled score	D6	数字*
修正 cognitive composite score	D7	数字*
receptive raw score	D8	数字
修正 receptive scaled score	D9	数字*
expressive raw score	D10	数字
修正 expressive scaled score	D11	数字*
修正 language composite score	D12	数字*
fine score	D13	数字
修正 fine scaled score	D14	数字*
gross score	D15	数字
修正 gross scaled score	D16	数字*
修正 motor composite score	D17	数字*

*主たる解析、副次解析で使用するスコアの変数（スコアは全て修正を用いる）

3. 解析方法

統計解析は SAS9.2 を用いる。統計学的検定の有意水準は両側 5%とする。

3.1 基礎集計

対象者背景の記述（N, %, mean, SD, median, interquartile, min-max）

K 式、Bayley 各スコアの分布（ヒストグラム, mean, SD, median, interquartile, min-max）

により、分布の形状、正規性、外れ値などを確認する。

K 式: PM 領域 DQ(C4), CA 領域 DQ(C8), LS 領域 DQ(C12), Full DQ(C16)

Bayley: cognitive composite score (D7), language composite score (D12), motor composite score (D17)

（詳細）scaled score: 修正 cognitive scaled score (D6), 修正 receptive scaled score (D9),

修正 expressive scaled score (D11), 修正 fine scaled score (D14), 修正 gross scaled score (D16)

3.2 主たる解析

下記の 1-3) の K 式と Bayley のスコア間の関係を散布図及び Altman-Brand plot¹ で記述する。

要約指標として Pearson 相関係数、Spearman 相関係数、その 95%信頼区間、p 値を計算する。

1) CA 領域 DQ (C8) と Bayley の cognitive composite score (D7)

- 2) LS 領域 DQ (C12)と Bayley の language composite score (D12)
- 3) PM 領域 DQ (C4)と Bayley の motor composite score (D17)

3.3 副次解析

3.3.1 下記の 1-3) の K 式と Bayley のスコア間の関係を主たる解析と同様に分析にする。

- 1) Full DQ (C16)と Bayley の 3 スコア(cognitive score (D7), language composite score (D12), motor composite score (D17)) の相関
- 2) LS 領域 DQ (C12)と Bayley の language 修正 receptive scaled score (D9), 修正 expressive scaled score (D11)の相関
- 3) PM 領域 DQ (C4)と Bayley の motor 修正 fine scaled score (D14), 修正 gross scaled score (D16),の相関

3.3.2 K 式と Bayley のスコアの換算式とその相関に影響する要因

主たる解析で行った 3 つの関係について行う。説明変数に K 式のスコア、関係に影響する予想される要因、従属変数に Bayley のスコアとし、回帰分析を用いて、K 式スコアの線形性、反応関係を確認し、換算式を算出する。線形回帰、(関係が線形でない場合に) Fractional Polychromous 法 (非線形)²を使用する。単変量 (K 式スコア) と多変量 (K 式スコア及び関係に影響すると予想される要因) で行う。回帰係数と 95%信頼区間を算出する。

関係に影響すると予想される要因として、下記を用いる。

性別、出生体重、週数、多胎

検査時の合併症の有無 (脳性麻痺、失明、聴力障害) を除外した場合も解析する。

3.3.3 K 式および Bayley カットオフ値に対応するスコア値の算出

下記の 1)、2)のスコア値を推定する。

K 式 full (C16)および Bayley の cognitive (D7), language (D12), motor (D17)スコアのカットオフ値 70 未満/以上を従属変数 (2 値変数 : あり、なし) とし、相対する K 式および Bayley のスコア値 (連続変数) を説明変数として、ROC 曲線を記述し、感度、特異度、陽性的中率 (Positive Predictive Value) , 陰性的中率 (Negative Predictive Value) , 尤度比 (likelihood ratio)、オッズ比を算出し、対応するスコア値のカットオフ値を求める。

- 1) K 式 full DQ(C16)<70 に相当する Bayley の cognitive (D7), language (D12), motor (D17)スコアの値
- 2) Bayley の cognitive (D7), language (D12), motor (D17)スコアのいずれかが<70 に相当する K 式 full DQ (C16)のスコア値

4. 結果表、図表の例

対象者の背景

性別	N (%)	
出生体重	Mean (SD)	
週数	Median (interquartile) (Min-Max)	
....		

背景：出生時母年齢、出生前ステロイド投与、院内出生、多胎の有無、先天異常（染色体異常は0例）慢性肺疾患、脳室内出血3度以上、脳室周囲白質軟化症、敗血症、未熟児網膜症、晚期循環不全（検査施行時）修正月齢、2検査の間隔（日数）、体重、身長、頭囲

K 式、Bayley 各スコアの分布

K 式	Mean (SD)	
	Median (interquartile) (Min-Max)	
Bayley	Mean (SD)	
	Median (interquartile) (Min-Max)	
....		

ヒストグラム

縦軸：スコア 横軸：対象者

主要な解析

	Pearson correlation coefficient (95%CI), p-value	Spearman correlation coefficient (95%CI), p-value
CA 領域 DQ と Bayley の cognitive score	0.XX (0.XX-0.XX), p=0.00X	
LS 領域 DQ と Bayley の language composite score		
PA 領域 DQ と Bayley の motor composite score		

散布図 計 3、Altman-Brand plot 計 3

副次解析

	Pearson correlation coefficient (95%CI), p-value	Spearman correlation coefficient (95%CI), p-value
Full DQ と Bayley の cognitive score		
Full DQ と Bayley の language composite score		
Full DQ と Bayley の motor composite score		
LS 領域の DQ と Bayley の language 修正 receptive scaled score		
LS 領域 DQ と Bayley の language 修正 expressive scaled score		
PA 領域の DQ と Bayley の motor 修正 fine scaled score		
PA 領域の DQ と Bayley の motor 修正 gross scaled score		

散布図 計 7、Altman-Brand plot 計 7

K 式と Bayley のスコアの換算式とその相関に影響する要因

線形回帰

	Univariate: Beta (95%CI), p-value	Multivariate: Beta (95%CI), p-value
CA 領域 DQ と Bayley の cognitive score	0.XX (0.XX-0.XX), p=0.00X	
性別		
出生体重		
週数		
多胎		