

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

### 分担研究報告書

## 周産期医療の質と安全の向上のための介入に関する研究 予後改善のための周産期医療の標準化

分担研究者

楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター 教授

研究協力者

西田俊彦 東京女子医科大学母子総合医療センター 助教

三ツ橋偉子 東京女子医科大学母子総合医療センター 助教

#### 研究要旨

##### < 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および診療行為に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診療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施設群で治療を受けた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。

##### < 方法 >

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 施設を対象とした。対象施設を施設単位にランダムに介入群、対照群に分けるクラスターランダム比較試験とした。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、診療ガイドラインに基づく標準的な治療を提示した。一方、対照群では従来から施設で実施している診療行為を継続した。介入の評価は、修正 1.5 歳および 3 歳の神経発達評価とした。

##### < 結果 >

平成 23 年に開始された本介入試験は順調に進捗し、平成 26 年 2 月に目標症例数の 2800 例を超え、登録数は最終的に 3435 例となった。平成 25 年 9 月より退院児の修正 1.5 歳神経発達評価が開始、また平成 26 年 2 月より 3 歳神経発達評価が開始された。また、研究参加施設に勤務する診療スタッフの組織、コミュニケーション、職務満足度等のデータについても情報を収集した。

登録児の平均在胎期間は  $28.7 \pm 3.25$  週、出生体重は  $1044.1 \pm 296.3g$  と、種々のリスクを

有する多くの極低出生体重児であった。

< 考察 >

登録児の入院中のデータが全て固定されたので、フォローアップデータと合わせて解析することが可能となった。両群間の差を検証することで、今後の周産期医療の向上に必要なガイドラインの作成および医療の標準化が可能となる。

< 結論 >

周産期医療の質と安全の向上のための介入が終了し、その効果が検証可能となった。

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診療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施設群で治療を受けた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。

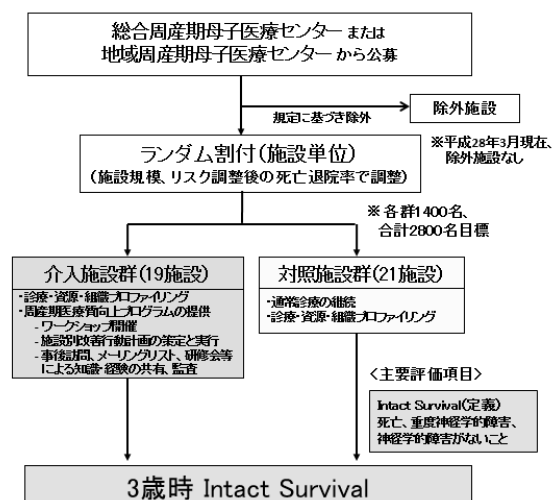
2 . 比較方法

対象施設を施設単位にランダムに介入群、対照群に分けるクラスターランダム比較試験とした。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、診療

ガイドラインに基づく標準的な治療を提示した。一方、対照群では従来から施設で実施している診療行為を継続した。

介入研究の流れを図 1 に示す。

図1 介入研究の流れ



3 . 介入方法

診療ガイドライン導入のための手段として、参加型ワークショップとそれに引き続くフォローアップ会議を複数回開催し、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により異なるため、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

介入効果の主要評価として、介入群と対照群の施設に入院した極低出生体重児の修正 3 歳時の予後「障害なき生存」を比較する。

#### 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 3 歳時の「障害なき生存」。

副次評価項目：

(登録児の評価)

死亡(生後 28 日、1 歳、1 歳半、3 歳の各時点)、障害なき生存(1 歳半)、3 歳での神経学的評価、入院中の診療ガイドラインに関連する疾病の発症およびそれ以外の疾病の発症、入院中の診療ガイドラインに関連する診療行為、生活の質(Quality of Life)等。

(診療スタッフの評価)

診療チームの組織文化尺度、人間関係尺度、職務満足度、診療技量評価(SPRAT: Sheffield peer review assessment tool)等。

(倫理面への配慮)

本研究開始時の「臨床研究の倫理指針」(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)を遵守して実施した。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継続する。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 19 年 8 月 16 日改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)を遵守した。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。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書面同意を得、ハイリスク児の登録については保護者による書面同意を得た。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/loginmenu.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。

#### C．研究結果

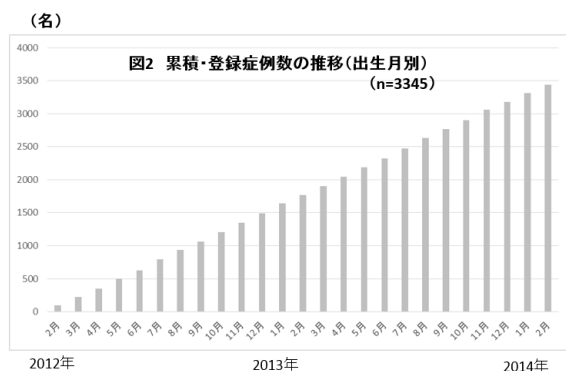
本介入試験は、平成 23 年度「周産期医療の質と安全の向上のための研究」(H23-医療-指定-008)として開始された。

平成 23 年 7 月に中央倫理委員会で本研究の試験実施計画書が承認された。その後、全国の総合および地域周産期母子医療センターから研究参加施設を公募し、11 月に 40 施設が参加施設として確定、12 月にランダム割付、平成 24 年 2 月より、各施設への介入と対象児の登録が開始された。

介入(登録)開始 2 年後の平成 27 年 2 月に目標症例数を超えたことを確認し、介入期間および登録期間の終了とした。

図 2 に症例登録の推移を示す。

平成 27 年度厚生労働科学特別研究事業 我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法  
ガイドライン作成のための研究



両群を合わせて、総症例数 3435 名が登録された。必要に応じて、各施設にデータの問い合わせを行い、質の管理を行い、平成 28 年 3 月対象児の入院中のデータについて固定することができた。

全症例の背景因子の抜粋を表 1 に示す。

表 1 症例の背景因子 (n=3435)

	平均/標準偏差	割合
母年齢	32.0/ 5.5	
単胎		76.2%
母体ステロイド投与あり		64.8%
帝王切開		81.5%
臍帯血輸血あり		42.4%
男児		50.5%
院外出生		3.6%
在胎週数	28.7/ 3.25	
出生体重	1044.1/ 296.3	

全症例の蘇生、呼吸、循環、感染、栄養の各分野臨床的特徴を表 2、3、4、5、6 に示す。

表 2 臨床的特徴 (蘇生)

蘇生	平均/標準偏差	割合
アプガー5 分値*	8 (6-9)*	
蘇生時酸素使用		91.0%
最高SpO2値 (%)	93.8/ 7.7	
蘇生時気管内挿管		64.6%
NICU入院時体温( )	36.6/ 0.76	
	*median, (interquartile)	

表 3 臨床的特徴 (呼吸)

呼吸	中央値 (四分位)	割合
初回サーファクタントの投与時間	30 (12-60)	
RDS		58.7%
空気漏出症候群		2.6%
肺出血		3.3%
新生児遷延性肺高血圧症		5.9%
酸素投与中止日齢	5 (1-38)	
CPAP 使用日数	28 (13-39)	
人工換気使用日数	6 (1-27)	
HFO使用		31.4%
投与回数		
慢性肺疾患		42.4%
慢性肺疾患修正36週		21.9%
未熟児網膜症		35.2%
ROP治療		12.1%

表 4 臨床的特徴 (循環)

循環	割合
動脈管開存症(症候性)	33.1%
PDAに対するインドメタシン投与(予防)	24.1%
PDAに対するインドメタシン投与(治療)	33.5%
動脈管結紮術	7.9%
晩期循環不全ステロイド療法	8.9%
新生児痙攣	1.8%
脳室内出血	13.7%
脳室内出血後水頭症	15.3%
脳室周囲白質軟化症・嚢胞性	2.5%
低酸素虚血性脳症	1.2%

表 5 臨床的特徴 (感染)

割合	割合
敗血症	8.0%
早期敗血症	22.3%
抗菌薬使用	66.8%
深在性真菌感染症	1.3%
予防的抗菌薬使用	56.5%
予防的抗真菌剤投与	25.5%
予防的免疫グロブリン製剤投与	27.3%

表 6 臨床的特徴 (栄養)

栄養	中央値 (四分位)	割合
中心静脈栄養		90.5%
中心静脈栄養開始日齢(初回)	1 (0-1)	
壊死性腸炎		1.6%
特発性消化管穿孔		2.2%
経腸栄養100ml/kg/day達成日齢	11 (8-15)	
生後28日時母乳使用		88.9%

項目により欠測の多寡があるが、詳細は分担研究報告書を参照されたい。また主要評価項目はあくまで3歳時の予後であるため、その解析

以前の群間比較は、副次評価に該当するため、本報告の時点では実施できない。

#### D . 考察

平成 23 年に開始された本介入試験は順調に進捗し、平成 26 年 2 月に目標症例数に到達した。一方、平成 25 年 9 月より退院児の修正 1.5 歳神経発達評価が開始、また平成 26 年 2 月より暦 3 歳神経発達評価が開始されている。これら予後情報の収集を、高いフォローアップ率をもって完了することにより、本介入研究の介入の有効性について検証することができる。

本報告書で示した入院診療に関するデータは、研究参加 40 施設という限られた施設ではあるが、わが国を代表する周産期母子医療センターが多く含まれており、合併症の頻度、診療の普及度などに関する示唆に富んだ情報であるともいえる。

また、既に、昨年度研究班報告書で研究参加施設に勤務する診療スタッフの組織、コミュニケーション、職務満足度等のデータについて報告したが、これら組織のデータと診療成績の関係性についても今後、検討可能となったといえる。

近年、診療ガイドラインは無数に発表されているが、その内容の実践、現場導入・有効活用、さらにはガイドライン実践によるインパクト評価まではなかなか至っていないのが現状である。本研究のような、ガイドライン導入・活用の促進手段として、参加型ワークショップ開催を中心とした介入パッケージを提供すること、さらには診療データベースの施設毎のベンチマーク・フィードバック、診療チームの組織評価等と組み合わせることは、他の医療分野でも有効である可能性がある。特に、周産期医療と同様のチーム医療が主体である救急医療、あるいは診療データが全国的に収集されている

診療領域で、容易に、かつ有効に実施できる可能性が高いと考えられる。

#### E . 結論

平成 23 年度に開始された本介入研究は、投書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進捗している。既に介入フェーズが終了し、またデータ収集の第一段階である入院時データについて完了した。

今後、退院児の修正 1.5 歳、暦 3 歳フォローアップ完遂に向けて、データ収集およびそれにつながる支援業務を継続している段階である。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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) Isayama T, Mirea L, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Lee SK, Shah PS; Neonatal Research Network of Japan and the Canadian Neonatal Network. Patent Ductus Arteriosus Management and Outcomes in Japan and Canada: Comparison of Proactive and Selective Approaches. Am J Perinatol 2015;32:1087-94
- 3) Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, Ishikawa K, Miyamoto Y, Nishimura K, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of

Japan. The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants. *Int J Med Sci* 2015;12:295-300

4) Isayama T, Ye XY, Tokumasu H, Chiba H, Mitsuhashi H, Shahrook S, Kusuda S, Fujimura M, Toyoshima K, Mori R; Neonatal Research Network of Japan. The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study. *Implement Sci* 2015;10:67

5) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:1239-46

6) Sasaki H, Archer J, Yonemoto N, Mori R, Nishida T, Kusuda S, Nakayama T. Assessing doctors' competencies using multisource feedback: validating a Japanese version of the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT). *BMJ Open* 2015;5:e007135

7) Maruyama H, Yonemoto N, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan. Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *PLoS One* 2015;10:e0139014

8) 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* 2015;25:e0143984

9) Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S; Neonatal Research Network of Japan. Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2015;92:7-11

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍  
なし

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
Isayama T, Mircea L, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Lee S, K, Shah PS; Neonatal Research Network of Japan and the Canadian Neonatal Network.	Patent Ductus Arteriosus Management and Clinical Outcomes in Japan and Canada: Comparison of Proactive and Selective Approaches	Am J Perinatol	32	1087-94	2015
Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, Ishikawa K, Miyamoto Y, Nishimura K, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants.	Int J Med Sci	12	295-300	2015
Isayama T, Yeh XY, Tokumasu H, Chiba H, Mirakshahi H, Shahrook S, Kusuda S, Fujimura M, Toyoshima K, Mori R; Neonatal Research Network of Japan.	The effect of professional-led guideline workshops on clinical practice for the management of patent ductus arteriosus in preterm neonates in Japan: a controlled before-and-after study.	Implement Sci	10	67	2015

Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M.	Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet	292:	1239-46	2015
Sasaki H, Archer J, Yonemoto N, Mori R, Nishida T, Kusuda S, Nakayama T.	Assessing doctors' competencies using multisource feedback: validating a Japanese version of the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT)	BMJ Open	5	e007135	2015
Maruyama H, Yonemoto N, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network of Japan.	Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants	PLoS One	10	e0139014	2015
Morisaki N, Belfort MB, McCormick MC, Morikawa 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	25	e0143984	2015
Yamakawa T, Imabashi K, Kusuda S; Neonatal Research Network of Japan.	Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants.	Early Hum Dev	92	7-11	2015