

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研究における データマネジメントと統計解析の課題に関する研究

研究分担者 米本 直裕

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 精神薬理研究部 客員研究員

#### 研究要旨

周産期医療の質と安全の向上のための研究（クラスターランダム化試験）におけるデータマネジメント、統計解析の課題について検討を行い、入院中データについては質の高いデータを収集することができた。さらに統計解析計画書案を作成した。

#### A．研究目的

周産期医療の質と安全の向上のための研究におけるデータマネジメント、統計解析の課題に関して検討を行う。

#### B．研究方法

研究計画書に基づき、登録、データ入力が行われたデータに関して、データマネジメントを行う。統計解析計画書案を作成する。

#### （倫理面への配慮）

本研究に関するデータは、周産期医療の質と安全の向上のための研究の研究計画書に基づき、説明同意、倫理審査が行われたデータであり、研究分担者が扱う際にはすでに連結可能匿名化が行われ、データ内に個人情報はない。作業はセキュリティに配慮した環境で作業を行う。

#### C．研究結果

登録が完了し、入院中データについては入力  
が完了したため、データ固定のためのデータマ

ネジメント作業を行った。データの論理チェックを行った。必要に応じて事務局からデータ問い合わせを行い、データの質を管理した。入院中データについての固定を行った。主な項目ではデータはほぼ欠測のないデータが収集できた。ただし、一部データの欠測が多い項目も見られた。（別添 1）さらに、統計解析についての詳細を検討した統計解析計画書案（別添 2）を作成した。

#### D．考察

研究登録が完了し、入院中データが固定できた。データマネジメントにより、質の高いデータを収集することができた。欠測データの影響に関して、理由となる背景要因を調査する必要があるかもしれない。さらに今後の解析の際には、多重補完法（Multiple imputation）などの統計モデルに基づき欠測データの補填、感度解析などが必要性を検討する必要があるだろう。統計解析計画書案にその点を盛り込んだ。さらに今後、主要評価項目である 3 歳の障害なき生存を含むフォローアップにおいて、いかに脱落、

欠測が少ないデータを確保できるかが課題である。

E．結論

周産期医療の質と安全の向上のための研究（クラスターランダム化試験）におけるデータマネジメント、統計解析の課題について検討を行い、入院中データについては質の高いデータを収集することができた。統計解析計画書案を作成した。

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

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

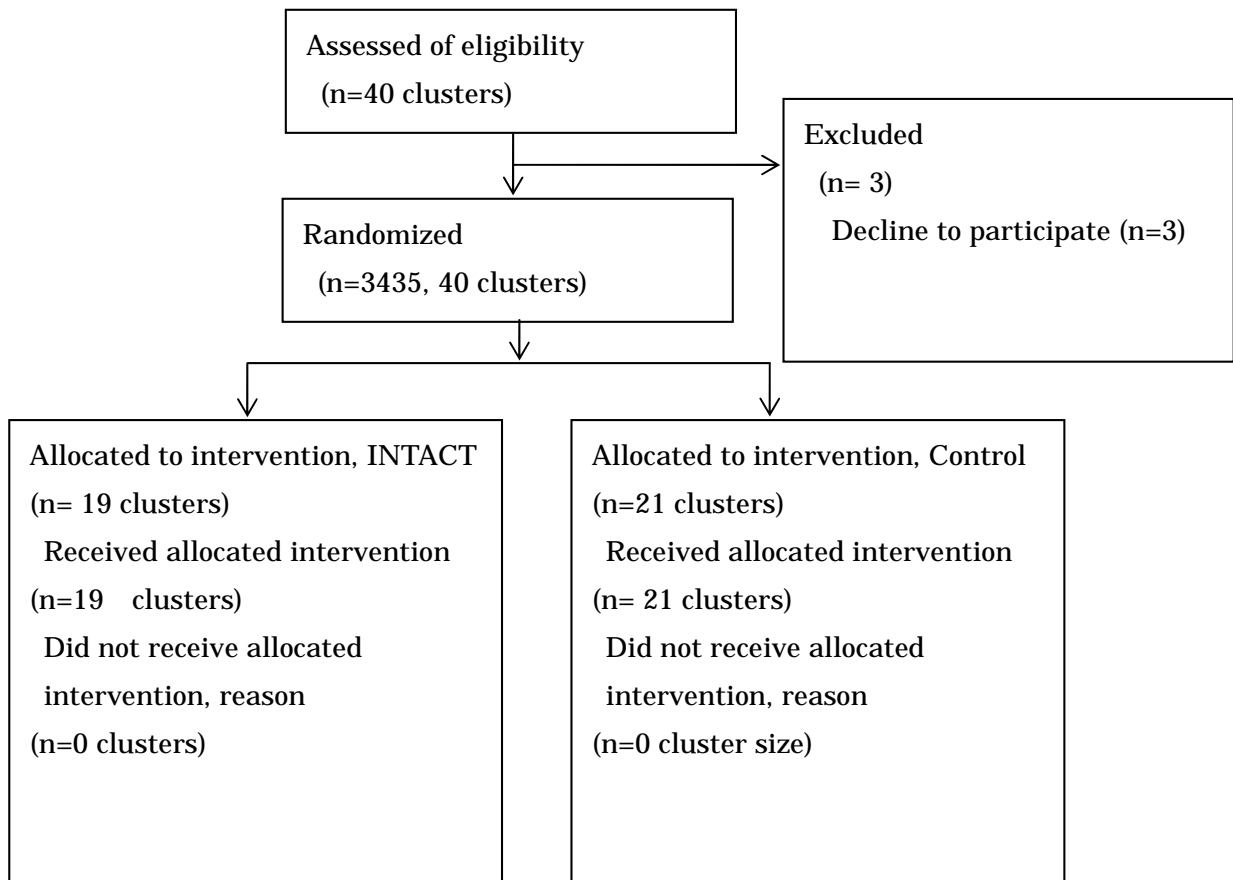
なし

3. その他

なし

(別添 1)

フローチャート



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

登録児の背景 Patient characteristics (n=3435)

	n(%), mean(SD), median, (interquartile)	Missing data n(%)
母年齢	32.04 (5.53), 32 (28-36)	17/3435 (0.49)
妊娠回数	1.22 (1.40), 1 (0-2)	18 (0.52)
分娩回数	0.67 (0.88), 0 (0-1)	17 (0.49)
胎児数	1.27 (0.52), 1 (1-1)	0
妊娠糖尿病	172 (5.01)	25 (0.73)
妊娠高血圧・子癇発作	831 (24.19)	27 (0.79)
臨床的絨毛膜羊膜炎	642 (18.69)	63 (1.83)
組織学的絨毛膜羊膜炎	1199 (34.91)	290 (8.44)
組織学的絨毛膜羊膜炎 分類 (1/2/3)	260/400/535	55 (1.60)
前期破水	938 (27.31)	32 (0.93)
母体ステロイド投与	2209 (64.31)	27 (0.79)
胎児心拍以上	1008 (29.34)	85 (2.47)
胎位 (頭囲/その他)	2233/1059	146 (4.25)
分娩様式 (帝王切開/経膣 /経膣[吸引・鉗子])	2800/628/8	2 (0.06)
臍帯血輸血	1317 (38.34)	327 (9.52)
臍帯血輸血 pH	7.29 (0.11), 7.31 (7.25-7.36)	702 (20.44)
児性別 (男/女)	1736/1702	0
院外出生	125 (3.64)	1 (0.03)
在胎週数	28.68(3.25), 29 (26-31)	3 (0.09)
出生体重	1044.08 (296.30), 1069 (802-1304)	0
出生身長	35.31 (3.89), 36 (32.5-38)	33 (0.96)
出生頭囲	25.73 (2.70), 26 (23.8-28)	48 (1.40)

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

登録児の臨床的特徴 Clinical characteristics (n=3435)

	n(%), mean(SD), median, (interquartile)	Missing data (n%)
<b>蘇生</b>		
アプガー5 分値	7.16 (2.01), 8 (6-9)	17 (0.49)
蘇生時酸素使用	3124 (90.95)	37 (1.08)
最高 SpO2 値	93.77 (7.66), 96 (92-98)	1046 (30.45)
蘇生時気管内挿管	2220 (64.63)	26 (0.76)
NICU 入院時体温	36.6 (0.76), 36.6 (36.2-37.0)	59 (1.72)
<b>呼吸</b>		
初回サーファクタント の投与時間	55.31 (87.48), 30 (12-60)	1528 (44.48)
RDS	2017 (58.72)	24 (0.)
空気漏出症候群	88 (2.56)	23 (0.67)
肺出血	112 (3.26)	23 (0.67)
新生児遷延性肺 高血圧症	204 (5.94)	29 (0.84)
酸素投与中止日齢	23.27 (35.55), 5 (1-38)	548 (15.95)
CPAP 使用日数	28.50 (21.37), 28 (13-39)	753 (21.29)
人工換気使用日数	18.99 (33.31), 6 (1-27)	202 (5.88)
HFO 使用	1077 (31.35)	47 (1.37)
肺サーファクタント 投与回数	0.87 (1.07), 1 (0-1)	33 (0.96)
慢性肺疾患	1457 (42.42)	112 (3.26)
慢性肺疾患修正 36 週	751 (21.86)	177 (5.15)
未熟児網膜症	1209 (35.20)	185 (5.39)
ROP 病期 (最重症時の病期) (2 以下/3 前/3 中/3 後)	2413/216/289/68	452 (13.16)
ROP 治療	416 (12.11)	79 (2.30)
<b>循環</b>		
動脈管開存症 (症候性)	1136 (33.07)	11 (0.32)
PDA に対するインドメ タシン投与 (予防)	829 (24.13)	27 (0.79)

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

PDA に対するインドメ タシン投与（治療）	1152 (33.54)	27 (0.79)
動脈管結紮術	270 (7.86)	34 (0.99)
晩期循環不全ステロイ ド療法	306 (8.91)	37 (1.08)
新生児痙攣	62 (1.80)	30 (0.88)
脳室内出血	427 (13.74)	10 (0.29)
脳室内出血後水頭症	72/427 (15.25)	11/427 (2.58)
脳室周囲白質軟化症・囊 胞性	84 (2.45)	56 (1.64)
低酸素虚血性脳症	42 (1.22)	56 (1.64)
感染		
敗血症	274 (7.98)	13 (0.38)
早期敗血症	61/274 (22.26)	11/274 (4.01)
抗菌薬使用	2293 (66.75)	31 (0.91)
深在性真菌感染症	45 (1.31)	62 (1.81)
予防的抗菌薬使用	1939 (56.45)	30 (0.88)
予防的抗真菌剤投与	875 (25.47)	31 (0.91)
予防的免疫グロブリン 製剤投与	939 (27.34)	34 (0.99)
栄養		
中心静脈栄養	3109 (90.51)	27 (0.79)
中心静脈栄養開始日齢 （初回）	1.06 (1.27), 1 (0-1)	156/3109 (5.02)
壊死性腸炎	55 (1.60)	12 (0.35)
特発性消化管穿孔	76 (2.21)	21 (0.61)
経腸栄養 100ml/kg/day 達成日齢	12.86 (10.28), 11 (8-15)	145 (4.23)
生後 28 日時母乳使用	3053 (88.88)	173 (5.05)

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

(別添 2)

周産期医療の質と安全の向上のための研究 (INTACT trial)

統計解析計画書 (案)

Version 0.5

2016/03/19

## 1. 目的

本計画書では、「周産期医療の質と安全の向上のための研究」試験実施計画書で規定された統計解析の詳細について記述する。

本研究の目的は 計画書の 14.1 で次のように記載されている。

「試験の主たる目的は、既存の診療と比較して周産期医療質向上プログラムの優越性を検証することである。主要評価項目は 3 歳での障害なき生存であり、その割合が介入施設群の児で有意に増加するかどうかを検証する。」

## 2. 解析対象

解析対象は、計画書の 14.2 で次のように記載されている。

「対象は試験に登録した施設で適格と判定されたすべての対象者とする。適格性の判定は、研究代表者、統計解析責任者が決定する。副次的に試験に登録した施設のすべての対象者に対する解析も行い、結果の安定性を確認する。」

全データ固定後に、適格性に疑念のある対象者を抽出し、解析対象者を決定する。同意撤回者については、解析対象からは除外する。

## 3. 解析方法

対象者の背景については、介入群、対照群ごとにクロス集計を行い、頻度は n(%）、連続変数は、平均値 mean (標準偏差 SD)、中央値 median (四分位 interquartile) を計算し、群間の不均衡を確認する。

主たる解析については、計画書の 14.3 で次のように記載されている。

### 「14.3.1 主たる解析

主たる解析は、主要評価項目について ITT 解析で全適格例を対象として行う。

施設内相関を考慮したモデルに基づいた解析を行う。モデルには介入の変数およびランダム化での調整因子の変数を含める。介入効果のパラメーターの推定を行い、効果の指標とその 95% 信頼区間、p 値を計算する。」

主たる解析は、主要評価項目である 3 歳での障害なき生存の有無 (Binary data) に対して、施設を交差効果、介入、ランダム化での調整因子 (施設規模 (平均入院数)、リスク調整後の死亡退院率) を固定効果として含めた一般化線形混合モデルで、モデルに基づいたリスク比 (RR) もしくはオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間、p 値を計算する。群間に明らかな不均衡があるばあい、モデルの解析に該当する変数を含め、調整した解析を行う。



副次解析については以下の記載がある。

「14.3.2 副次解析

主たる解析を補完する目的で行う。副次評価項目について主たる解析と同様の解析を行う。

サブグループ解析をランダム化時の層別因子である、施設規模（平均入院数）の大小、リスク調整後の死亡退院率の高低、さらにセンター種別および地域で行う。また、群内での介入期間前後での比較を行う。外部妥当性の確認のため、介入に参加しない施設との比較を総合周産期ネットワークデータベース利用にて行う。」

副次評価項目は以下である。

「12.2 副次評価項目（児に関する項目）

生後 28 日までの死亡

1 歳までの死亡

1 歳半までの死亡

1 歳半での障害なき生存

3 歳までの死亡

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

入院中の上記以外の疾病の発症

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）」

入院中の診療ガイドラインに関連する疾病の発症、入院中の上記以外の疾病の発症

入院中の診療ガイドラインに関連する診療行為は以下の変数である。

● 蘇生

アプガー5 分値、蘇生時酸素使用、最高 SpO<sub>2</sub> 値 蘇生時気管内挿管、NICU 入院時体温

● 呼吸

初回サーファクタントの投与時間、空気漏出症候群、肺出血、新生児遷延性肺高血圧症、酸素投与中止日齢、CPAP 使用日数、人工換気使用日数、HFO 使用、肺サーファクタント投与回数、慢性肺疾患、慢性肺疾患修正 36 週、未熟児網膜症の発症、ROP 病期(最重症時の病期)、ROP 治療

● 循環

動脈管開存症（症候性）、PDA に対するインドメタシン投与（予防）、PDA に対するインドメタシン投与（治療）、動脈管結紮術、晩期循環不全ステロイド療法、新生児痙攣、脳室内

出血、脳室内出血・重症度、脳室内出血後水頭症、脳室周囲白質軟化症・嚢胞性、 低酸素虚  
血性脳症

- 感染

敗血症、敗血症発症時期（早期敗血症）、抗菌薬使用、深在性真菌感染症の発症、予防的抗  
菌薬使用、予防的抗真菌剤投与、予防的免疫グロブリン製剤投与

- 栄養

中心静脈栄養、中心静脈栄養開始日齢（初回）、壊死性腸炎、特発性消化管穿孔、経腸栄養  
100ml/kg/day 達成日齢、生後 28 日時母乳使用

神経学的評価、診療行為に関する変数、生活の質は、連続変数であるが、この場合は、それ  
に対応した一般化線形混合モデルを用い、平均値の差 (MR) とその 95% 信頼区間を計算する。

#### 4. 欠測データの取り扱い

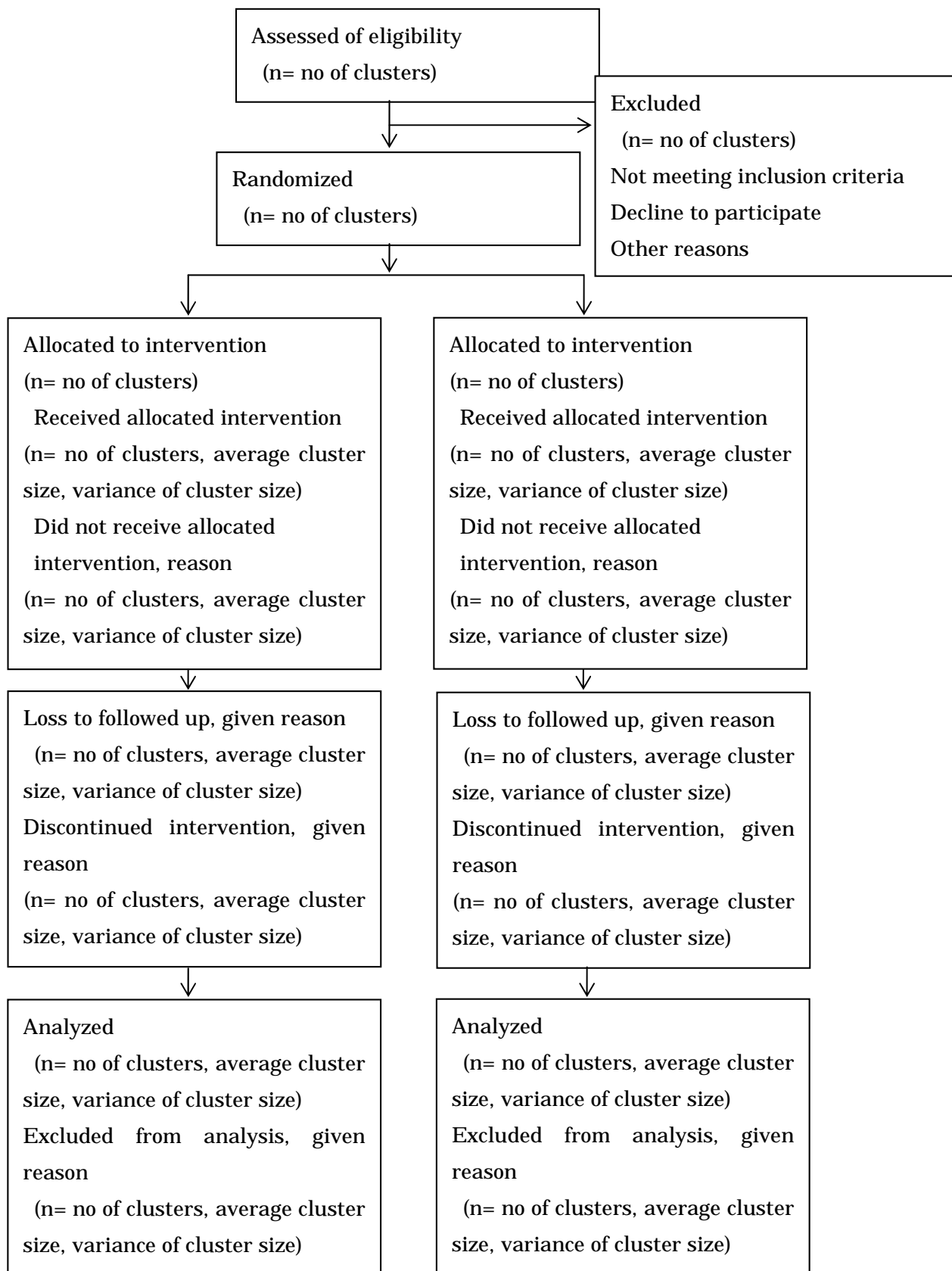
欠測データがある場合、欠測データの理由、背景要因をクロス集計で確認する。

必要に応じて、多重補完法などによるモデルに基づく欠測データの補填、感度解析を行い、  
その影響を調べ、主たる結果の妥当性を確認する。

#### 5. その他

6. 図表

1) フローチャート



2) 表

Patient characteristics

	INTACT Intervention n(%), mean(SD), median, (interquartile)	Control n(%), mean(SD), median, (interquartile)
母年齢		
妊娠回数		
分娩回数		
胎児数		
妊娠糖尿病		
妊娠高血圧・子癇発作		
臨床的絨膜羊膜炎		
組織学的絨膜羊膜炎		
組織学的絨膜羊膜炎分類		
母体ステロイド投与		
胎児心拍異常		
胎位		
分娩様式		
臍帯血輸血		
臍帯血輸血 pH		
出生年		
児性別		
院外出生		
在胎週数		
出生体重		
出生身長		
出生頭囲		

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

Effects of the intervention

	Intervention	Control	効果の指標		
			RR, OR, MD	95%CI	p-value
主要評価項目					
3 歳での障害なき生存					
副次評価項目					
1 歳までの死亡					
1 歳半までの死亡					
1 歳半での障害なき生存					
1 歳半での神経学的評価					
3 歳までの死亡					
3 歳での神経学的評価					
1 歳半での QOL					
3 歳での QOL					
蘇生					
アプガー5 分値					
蘇生時酸素使用					
最高 SpO2 値					
蘇生時気管内挿管					
NICU 入院時体温					
呼吸					
初回サーファクタント の投与時間					
空気漏出症候群					
肺出血					
新生児遷延性肺 高血圧症					
酸素投与中止日齢					
CPAP 使用日数					
人工換気使用日数					
HFO 使用					
肺サーファクタント 投与回数					
慢性肺疾患					
慢性肺疾患修正 36 週					
未熟児網膜症					

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

ROP 病期 (最重症時の病期)					
ROP 治療					
循環					
動脈管開存症 (症候性)					
PDA に対するインドメ タシン投与 (予防)					
PDA に対するインドメ タシン投与 (治療)					
動脈管結紮術					
晩期循環不全ステロイ ド療法					
新生児痙攣					
脳室内出血					
脳室内出血・重症度別					
脳室内出血後水頭症					
脳室周囲白質軟化症・囊 胞性					
低酸素虚血性脳症					
感染					
敗血症					
早期敗血症					
抗菌薬使用					
深在性真菌感染症					
予防的抗菌薬使用					
予防的抗真菌剤投与					
予防的免疫グロブリン 製剤投与					
栄養					
中心静脈栄養					
中心静脈栄養開始日齢 (初回)					
壊死性腸炎					
特発性消化管穿孔					
経腸栄養 100ml/kg/day 達成日齢					

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

生後 28 日時母乳使用					
--------------	--	--	--	--	--

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
Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J.	Developmental assessment of VLBW infants at 18months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III.	Brain Dev.			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(9)	e0139014.	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.	15;5(6)	e007135	2015