

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、27 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。

<p>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。</p> <p>&lt; 研究結果 &gt;</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>&lt; 考察 &gt;</p> <p>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。</p> <p>&lt; 結論 &gt;</p> <p>研究計画書に従い、研究が遂行された。</p>
--

#### 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。

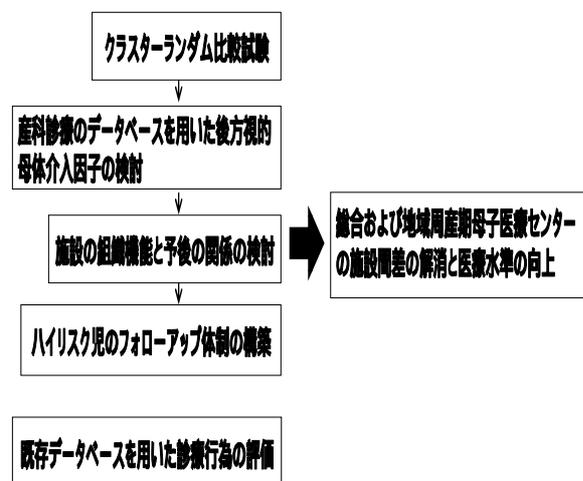
また、すでにハイリスク児のデータベースが蓄積されているので、このデータを用いて、ハ

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

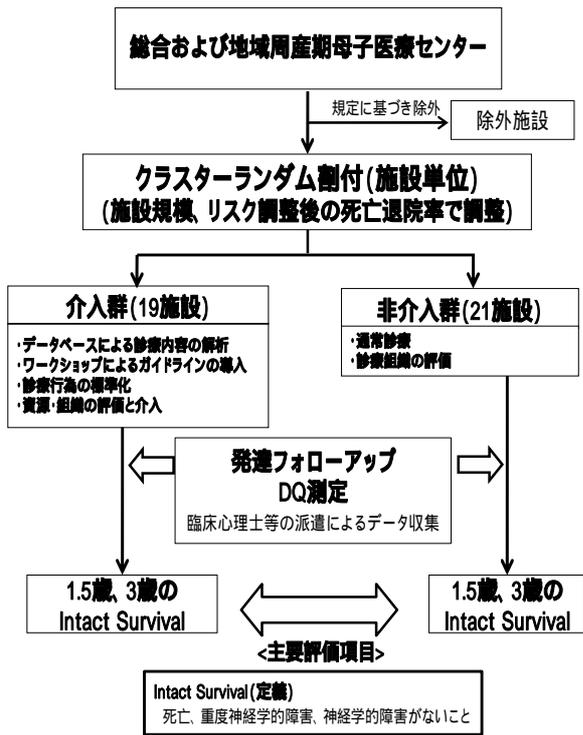
- | 介入群   | 非介入群   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 秋田赤十字病院</li> <li>・ 埼玉医科大学総合医療センター</li> <li>・ 川口市立医療センター</li> <li>・ 国立成育医療研究センター</li> <li>・ 労働者健康福祉機構横浜労災病院</li> <li>・ 聖隷浜松病院</li> <li>・ 浜松医科大学</li> <li>・ 石川県立中央病院</li> <li>・ 信州大学</li> <li>・ 名古屋第一赤十字病院</li> <li>・ 名古屋第二赤十字病院</li> <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>・ 日本バプテシト病院</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 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ク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-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。

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を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/login\\_ermenu.aspx](http://rinri.mhlw.go.jp/EditorPage/login_ermenu.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。

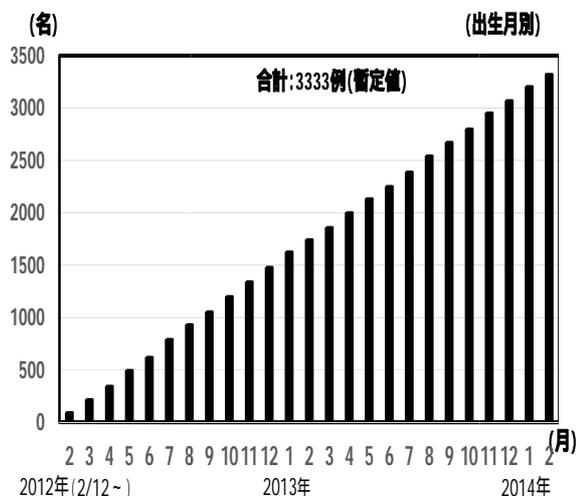
### C . 研究結果

#### 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。

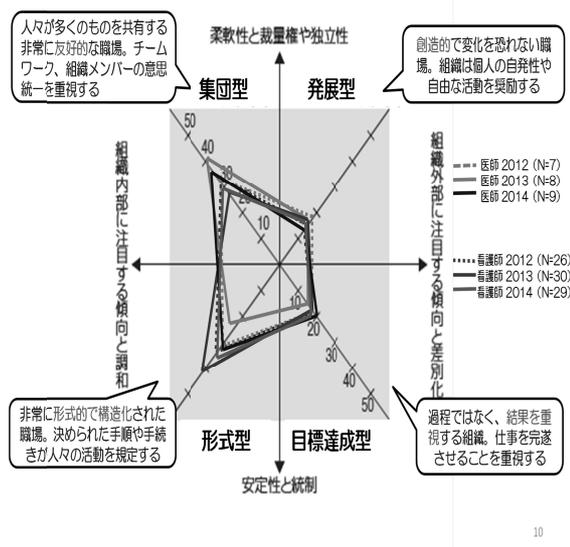
図 4 累積登録症例数の推移



(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

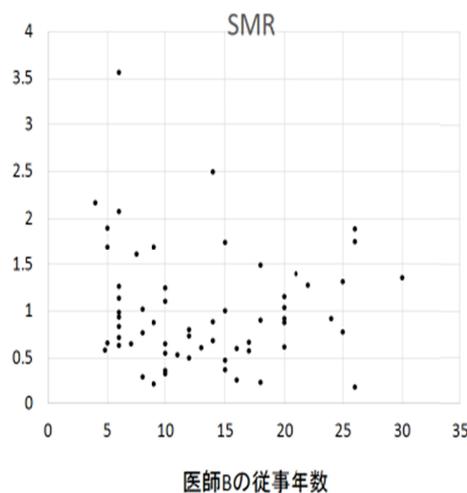
介入前後の平均値の差

	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





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% CI 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。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。

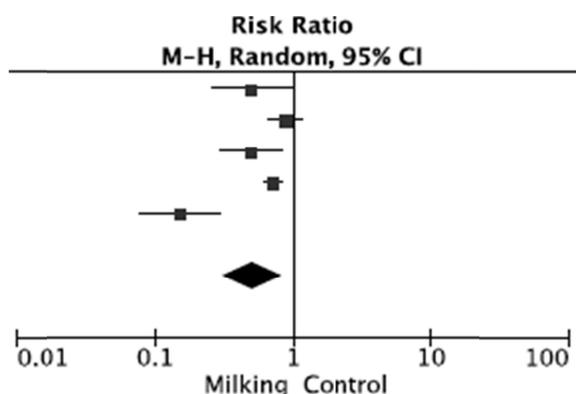
表 3 胎盤血輸血群と非胎盤血輸血群の比較

	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

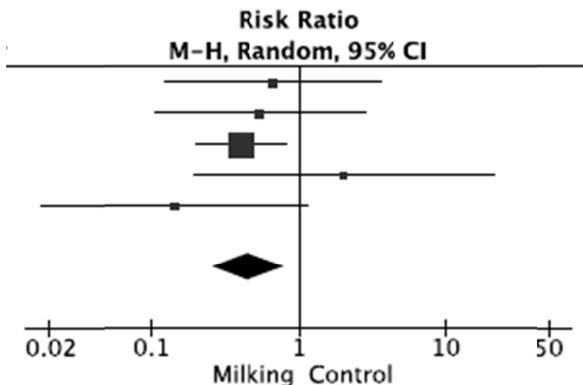
はそれぞれ早産児、臍帯ミルクング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。平成 26 年 12 月現在で 45 件の文献が PubMed で検索された。このうち 6 件を対象にメタ解析を行った。その結果、生後 28 日以内での輸血率のリスク比 0.70(95%信頼区間 0.47, 1.04) で統計学的有意差は見られなかった。一方、入院期間中の輸血率に関しては、リスク比 0.51(95%信頼区間 0.31, 0.82) で統計学的有意差をみとめた(図 9)。

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クング群で 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、ミルクング群で 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) で臍帯ミルク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) で有意にミルク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

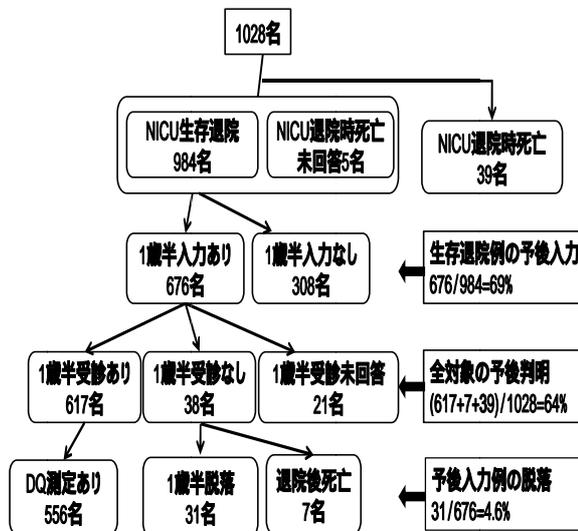
		介入群 n=1550 (%)	対照群 n=1663 (%)
性別	男	769 (49.6)	828 (49.8)
	女	767 (49.5)	834 (50.2)
	不明	1 (0.06)	1 (0.06)
	無回答	13 (0.84)	0 (0)
週数	22-26	394 (25.4)	435 (26.2)
	27以上	1154 (74.5)	1227 (73.8)
	無回答	2 (0.13)	1 (0.06)
出生体重	400-1000g	688 (44.4)	415 (41.6)
	1001-1500g	862 (55.6)	582 (58.4)
	無回答	0 (0)	0 (0)

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 フォローアップ状況



(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。

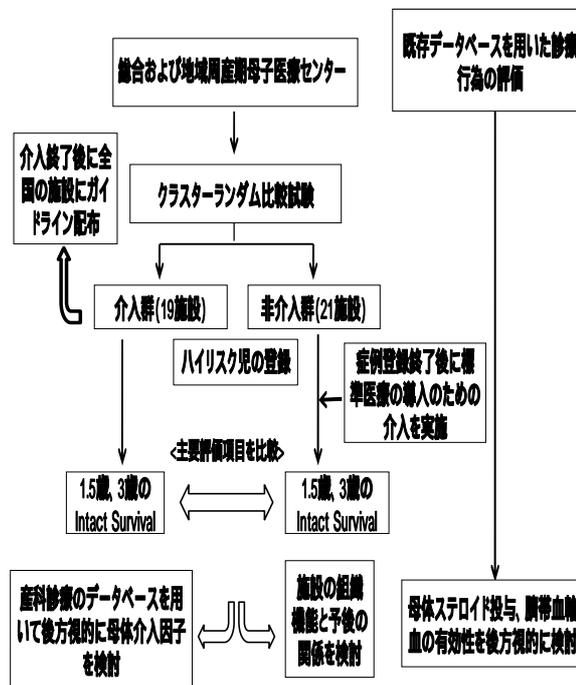
### 3) データ安全性評価委員会

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, Mireia 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 勤, 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, 堀内勤, 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 N R N (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 Koseira2, 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,

- Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013: Development of Perinatal Emergency Care Systems and Suggestions JOGR 2014;40:335
- 4) Tokunaka M, Hasegawa J, Oba T, Nakamura M, Matsuoka R, Ichizuka K, Otsuki K, Okai T, Sekizawa A Decidual polyps are associated with preterm delivery in cases of attempted uterine cervical polypectomy during the first and second trimester.. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jul 30:1-3.
- 5) Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, Cho K, Otsuki K, Ibara S, Terui K, Masumoto K, Murakoshi T, Nakai A, Tanaka M, Nakamura T Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan.; Executive Committee, Symposium on Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. Pediatr Int. 2014 Apr;56(2):215-21.
- 6) Otsuki K, Tokunaka M, Oba T, Nakamura M, Shirato N, Okai T Administration of oral and vaginal prebiotic lactoferrin for a woman with a refractory vaginitis recurring preterm delivery: appearance of lactobacillus in vaginal flora followed by term delivery.. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Feb;40(2):583-5.
- 7) Yoshio Matsuda, Masaki Ogawa, Jun Konno. Prognosis of the babies born from placental abruption - Difference between intrauterine fetal death and live-born infants - Gynecol Obstet (Sunnyvale) 2013 3:191 doi:10.4172/2161-0932.1000191
- 8) Yoshio Matsuda, Masaki Ogawa, Jun Konno, Minoru Mitani, Hideo Matsui. Prediction of fetal acidemia in placental abruption BMC Pregnancy and Childbirth.2013, 13:156. DOI: 10.1186/10.1186/1471-2393-13-156
- 9) Misato Terada, Yoshio Matsuda, Masaki Ogawa, Hideo Matsui, and Shoji Satoh. Effects of Maternal Factors on Birth Weight in Japan Journal of Pregnancy, vol. 2013, Article ID 172395, 5 s, 2013. doi:10.1155/2013/172395.
- 10) Etsuko Shimada, Masaki Ogawa, Yoshio Matsuda, Minoru Mitani, Hideo Matsui Umbilical artery pH may be a possible confounder for neonatal adverse outcomes in preterm infants exposed to antenatal magnesium. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 26(3):270-274, 2013
- 11) Akizawa Y, Kanno H, Kawamichi Y, Matsuda Y, Ohta H, Fujii H, Matsui H, Saito K Enhanced expression of myogenic differentiation factors and skeletal muscle proteins in human amnion-derived cells via the forced expression of MYOD1 Brain & Development 2013;35:349-355
- 12) Shiozaki A, Matsuda M, Satoh S, Saito S: Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. JOGR 39:492-499, 2013.
- 13) 松田義雄 周産期の臨床研究をいかに進めていくかー常位胎盤早期剥離の解析を中心にー 日本周産期・新生児医学会雑誌 2014 ; 50 : 1208-1211
- 14) 松田義雄 妊婦と toxic shock syndrome 周産期感染症 2014 周産期医学 2014 ; 44 巻増刊号 : 135-139
- 15) 小川正樹、松田義雄 管理法はどう変わったか? :温故知新 産科編 出生前ステロイド投与の変遷 周産期医学 2014 ; 44 : 327-330

- 16) 大槻 克文. 妊娠後半期における妊娠維持機構とその破綻 日産婦データベースを用いた因子解析と多施設共同 RCT に基づく背景別早産予防対策. 日本産科婦人科学会雑誌 66, 2499-2511(2014)
- 17) 大槻 克文. 【感染症診療 update】 (11 章) 主要な臓器感染症 産科感染症 絨毛膜羊膜炎. 日本医師会雑誌 143, S236-S239(2014)
- 18) 大槻 克文, 神保 正利, 太田 創. 【管理法はどう変わったか?: 温故知新 産科編】 頸管無力症. 周産期医学 44 巻 3 号 Page331-336(2014.03)
- 19) 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美. 【ルチンケアの根拠を答えられますか? ぶりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 前期破水で内診してはいけないのはなぜですか. 太田 創(昭和大学病院 総合周産期母子医療センター産科部門), ペリネイタルケア 33 巻 3 号 Page246-248(2014.03)
- 20) 太田 創, 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美. 【ルチンケアの根拠を答えられますか? ぶりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 切迫早産で安静の指示が出るのはなぜですか. ペリネイタルケア 33 巻 3 号 Page241-245(2014.03)
- 21) 宮上 哲, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 8 章) ケーススタディ 検査はこう活用しよう! 妊婦が羊水流出感を自覚した. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page277-281(2014.01)
- 22) 奥山 亜由美, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 6 章) 分娩時に必要な検査を理解しよう! Bishop スコア. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page208-211(2014.01)
- 23) 秋野 亮介, 大槻 克文. 読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 4 章) 特別なニードがある場合の検査を理解しよう! 早産マーカー. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page193-195(2014.01)
- 24) 太田 創, 大場 智洋, 徳中 真由美, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 2 章) 超音波検査を理解しよう! 子宮頸管長・内子宮口の形態. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page110-116(2014.01)
- 25) 折坂 勝, 大槻 克文. 【読み方がわかる! 説明できる! 産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーも CTG も】 (第 1 章) 妊娠中の基本検査を理解しよう! 細菌関連検査 膣分泌物培養検査. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page060-063(2014.01)
- 26) 小出 容子, 大槻 克文, 山本 松男, 関沢 明彦. 【新たな早産予防戦略】 歯周病と早産. 産科と婦人科 81 巻 1 号 Page51-54(2014.01)
- 27) 大槻 克文. 【新たな早産予防戦略】 頸管長と早産. 産科と婦人科 81 巻 1 号 Page39-45(2014.01)
- 28) 松田義雄 産科データ作成と入力 厚生労働科学研究費補助金「周産期医療の質と安全の向上のための研究」平成 24 年度 総括・分担報告書(研究代表者 楠田 聡) 25-86
- 29) 松田義雄, 平田修司 市町村におけるハイリスク妊産婦・新生児の情報把握の現状と医療機関の連携 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 母子保健事業の効果的実施のための妊婦

健診、乳幼児健診データの利活用に関する研究  
(研究代表者 山縣然太郎) 136-140

30) 松田義雄、板倉敦夫 埼玉県における妊婦  
健診受診票を活用した母子保健の取り組み

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金成育疾  
患克服等次世代育成基盤研究事業 母子保健  
事業の効果的実施のための妊婦健診、乳幼児健  
診データの利活用に関する研究(研究代表者  
山縣然太郎) 132-135

31) 松田義雄、板倉敦夫、平田修司、小川正樹  
ハイリスク母児(要支援家庭)への早期介入を  
目的とした妊娠中データベースの利活用に関  
する研究 平成 24 年度厚生労働科学研究費補  
助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業  
母子保健事業の効果的実施のための妊婦健診、  
乳幼児健診データの利活用に関する研究(研究  
代表者 山縣然太郎) 121-131

32) 松田義雄、三谷 穰 臨床研究から実地臨  
床へ前期破水管理の変遷を通じて 周産期医  
学 2013 ; 43 ( 10 ): 1199-1205

33) 松田義雄 脳性麻痺 発症防止への挑戦  
脳性麻痺発症率提言への戦略 常位胎盤早期  
剝離 臨床婦人科産科 2013 ; 67 ( 9 ): 906-911

34) 松田義雄 日本産婦人科医会共同プログ  
ラム 産科医療補償制度:事例から見た脳性ま  
ひ発症の原因と予防対策(4) 常位胎盤早期剝  
離による脳性まひ 日産婦誌 2013 ; 65 ( 10 ):  
N-225-230

35) 松田義雄 日経メディカル 出生時に仮  
死の認められなかった脳性麻痺児について  
小児科診療 UP-to-DATE ラジオ NIKKEI 放送内  
容集 vol. 3 2013

36) 松田義雄 産科医療補償制度 原因分析  
委員会からの報告「出生時に、low pH, low  
Apgar ではなかった脳性麻痺児の検討 第 31  
回周産期学シンポジウム抄録集 成熟児の  
asphyxia と cerebral palsy メジカルビュー

社、東京 15-22, 2013

37) 松田義雄 新しい妊婦健診体制構築に向  
けて 京都母性衛生学会誌 2013 ; 21 ( 1 ): 2-6

38) 松田義雄、川道弥生、林 邦彦 高年妊  
娠・若年妊娠 妊娠年齢をめぐる諸問題-日産  
婦周産期登録データベースでみる高年・若年妊  
娠の分娩統計結果 周産期医学 2013 ; 43  
( 7 ): 833-836

39) 三谷穰、松田義雄 常位胎盤早期剝離の病  
態と管理 疫学 最近の動向を含めて 周産  
期医学 2013 ; 43 ( 4 ): 413-418

40) 三谷穰、松田義雄 常位胎盤早期剝離の病  
態と管理 児の予後 周産期医学 2013 ; 43  
( 4 ): 517-520

41) 佐藤昌司:周産期領域におけるデータベー  
スの構築: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. Fetal & Neonatal  
Medicine 5:14-18, 2013.

42) 佐藤昌司:日本産科婦人科学会周産期登録  
データベース:現状と問題点 周産期医学  
43:1221-1225, 2013.

43) 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、斎藤滋:  
データベース:利用の実例 - 妊娠高血圧症候群  
周産期医学 43:1235-1239, 2013.

池田智明

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 Jan 8:1-7.

2) Sasaki Y, et al. Association of antenatal  
corticosteroids and the mode of delivery  
with the mortality and morbidity of infants  
weighing less than 1500 g at birth in Japan.

Neonatology. 2014;106(2):81-6.

3) Miyazaki K, et al. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289: 1185-90.

4) Ishikawa H, et al. The effects of antenatal corticosteroids on short- and long-term outcomes in small-for-gestational-age infant. ( under submission)

5) Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan 22.

6) Masuzaki H, Ikeda T, et al. Annual report of Subcommittee for Examination of Causes of Maternal Death and their Prevention in Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(2):336-7.

7) Takahashi JC, Ikeda T, et al. Pregnancy-associated Intracranial Hemorrhage: Results of a Survey of Neurosurgical Institutes across Japan. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(2):e65-71.

8) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Nobori T, Mizutani H. Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. Int J Hematol. 97(3) 345-50 2013

9) Fukuda K, Hamano E, Nakajima N, Katsuragi S, Ikeda T, Takahashi JC, Miyamoto S, Iihara

K. Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. Neurol Med Chir (Tokyo) 53(8) 565-70 2013

10) Horio H, Kikuchi H, Ikeda T. Panel Data Analysis of Cardiotocograph (CTG) Data Stud Health Technol Inform 192 1041 2013

11) Tsuji M, Ohshima M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T, Matsuyama T. A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. Exp Neurol. 247 218-225 2013

12) Katsuragi S, Kamiya C, Yamanaka K, Neki R, Miyoshi T, Iwanaga N, Horiuchi C, Tanaka H, Yoshimatsu J, Niwa K, Ikeda T. Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. Am J Obstet Gynecol. 209 452e1-6 2013

13) Katsuragi S, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H and Morisaki T. Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. Journal of Perinatology 33 484-485 2013

14) Miyoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Horiuchi C, Kawasaki K, Kamiya CA, Sasaki Y, Osato K, Neki R, Yoshimatsu J. Retrospective Review of Thoracoamniotic Shunting Using a Double-Basket Catheter for Fetal Chylothorax. Fetal Diagn Ther. 34(1) 19-25 2013

15) Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W. Safety and Efficacy of Implantable CardioverterDefibrillator

- During Pregnancy and After Delivery. *Circ J.* 77(5) 1166-70 2013
- 16) Katsuragi S, Ikeda T, Noda S, Onishi J, Ikenoue T, Parer JT. Immediate newborn outcome and mode of delivery: Use of standardized fetal heart rate pattern management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26(1) 71-4 2013
- 17) Ishikane S, Hosoda H, Yamahara K, Akitake Y, Kyoungsook J, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Miyazato M, Kangawa K, Ikeda T. Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increases neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Transplantation.* 96(8) 697-706 2013
- 18) 大里和弘、池田智明 「母体安全への提言」を通した再発予防対策. *周産期医学* 43(1) 13-17 2013
- 19) 池田智明. 平成 22 年/平成 23 年日本産科婦人科学会による悉皆調査報告 妊娠分娩と脳卒中. *The Mt.Fuji Workshop on CVD 2013*
- 20) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T. Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: -nationwide survey in Japan-. *Circ J* 76(2) 469-76, 2012
- 21) Takahashi JC, Ikeda T, Iihara K, Miyamoto S. Pregnancy and delivery in moyamoya disease: results of a nationwide survey in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 52(5) 304-10 2012
- 22) Katsuragi S, Ikeda T, Noda S, Onishi J, Ikenoue T, Parer JT. Immediate newborn outcome and mode of delivery: Use of standardized fetal heart rate pattern management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 3 2012
- 23) Ohuchi H, Tanabe Y, Kamiya C, Noritake K, Yasuda K, Miyazaki A, Ikeda T, Yamada O. Cardiopulmonary Variables During Exercise Predict Pregnancy Outcome in Women With Congenital Heart Disease. *Circ J.* 12 2012
- 24) Shiozaki T, Tabata T, Motohashi T, Kondo E, Tanida K, Okugawa T, Ikeda T. Preoperative management of patients with gynecologic malignancy complicated by existing venous thromboembolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 164(1) 85-8 2012
- 25) Ohshima M, Yamahara K, Ishikane S, Harada K, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Miyazato M, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Kodama M, Kangawa K, Ikeda T. Systemic transplantation of allogeneic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells suppresses Th1 and Th17 T cell responses in experimental autoimmune myocarditis. *J Mol Cell Cardiol.* 53(3) 420-8 2012
- 26) Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, Kamiya C, Sasaki Y, Osato K, Miyoshi T, Kawasaki K, Horiuchi C, Kobayashi Y, Ueda K, Yoshimatsu J, Niwa K, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N, Ikeda T. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 24;76(9) 2249-54 2012
- 27) Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara

- Y, Ikeda T. Progesterone and allopregnanolone exacerbate hypoxic-ischemic brain injury in immature rats. *Exp Neurol* 233(1) 214-20 2012
- 28) Ohshima M, Tsuji M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T. Cerebral blood flow during reperfusion predicts later brain damage in a mouse and a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp Neurol* 233(1) 481-9 2012
- 29) Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, Katsuragi S, Kawasaki K, Miyoshi T, Sasaki Y, Osato K, Murohara T, Ikeda T. Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot. *Circ J* 76(4) 957-63 2012
- 30) Niwa K, Akagi T, Aomi S, Hata Y, Ikeda T, Matsuda Y, Nakanishi N, Nakatani S, Shiraishi I, Terui K. Guidelines for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women With Heart Disease(JCS2010). *Circulation Journal* 76(1) 240-260 2012
- 31) 梅川 孝、杉山 隆、杜 沁文、佐川典正、池田智明. 母体の脂質摂取量増加が次世代の血圧ならびに糖脂代謝へ与える影響について. *日本内分泌学会雑誌* 88(1) 275 2012
- 32) 村林奈緒、池田智明 周産期心筋症(産褥心筋症). *産科と婦人科 別刷* 79(9) 1126-1129 2012
- 33) 神元有紀、杉山 隆、池田智明 妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠. *産科と婦人科* 79(4) 82-87 2012
- 34) 神元有紀、池田智明 海外における定義との比較. *周産期医学* 42(4) 431-434 2012
- 28) Katsuragi S, Ueda K, Yamanaka K, Neki R, Kamiya C, Sasaki Y, Osato K, Niwa K, Ikeda T. Pregnancy-associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with marfan syndrome. *Circ J.* 75(11) 2545-2551, 2011.
- 35) Neki R, Fujita T, Kokame K, Nakanishi I, Waguri M, Imayoshi Y, Suehara N, Ikeda T, Miyata T. Genetic analysis of patients with deep vein thrombosis during pregnancy and postpartum. *Int J Hematol.* 94(2) 150-155, 2011.
- 36) Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, Nakatani S, Murohara T, Tomoike H, Ikeda T. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. *Circ J.* 25; 75(8) 1975-81, 2011.
- 37) Harada K, Yamahara K, Ohnishi S, Otani K, Kanoh H, Ishibashi-Ueda H, Minamino N, Kangawa K, Nagaya N, Ikeda T. Sustained-release adrenomedullin ointment accelerates wound healing of pressure ulcers. *Regul Pept.* 168(1-3) 21-26, 2011.
- 38) Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J, Ikeda T. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. *J Obstet Gynaecol Res.* 37(1) 58-63, 2011.
2. 学会発表
- 1) 宮崎顕. 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会「絨毛膜羊膜炎が出生児の短期および 3 歳時予後に及ぼす影響～日本における 1500g

未満児約 1 万例(周産期母子医療センターネットワークデータベース)の分析より」

2) 村林奈緒. 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会 妊婦に対する出生前ステロイド治療が 3 歳時予後に及ぼす影響 ~ 1,500g 未満の単胎早産児 5,846 例(周産期センターネットワークデータベース)の分析より

細野茂春

#### 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, 臼倉幸宏, 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)

米本直裕

1) Akahira-Azuma M, Yonemoto N, Ganzorig B, Mori R, Hosokawa S, Matsushita T, Bavusuren B, Shonkhuuz E. Validation of a transcutaneous bilirubin meter in Mongolian

- neonates: comparison with total serum bilirubin. *BMC Pediatr.* 2013 Sep 27;13(1):151.
- 2) Maruyama H, Nakamura M, Yonemoto N, Kageyama M. Thrombocytopenia at birth is a predictor of cholestasis in infants with small for gestational age. *Acta Med Okayama.* 2013 Aug;67(4):219-25.
- 3) Ueda K, Bailey DB Jr, Yonemoto N, Kajikawa K, Nishigami Y, Narisawa S, Nishiwaki M, Shibata M, Tomiwa K, Matsushita A, Fujie N, Kodama K. Validity and reliability of the Japanese version of the family needs survey. *Res Dev Disabil.* 2013 Oct;34(10):3596-606.
- 4) Yonemoto N, Dowsell T, Nagai S, Mori R. Schedules for home visits in the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 23;7:CD009326.
- 5) 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 Jul;132(1):62-71.
- 6) Sasaki H, Yonemoto N, Hanada N, Mori R. Methods for administering subcutaneous heparin during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3:CD009136.
- 7) Maruyama H, Kitajima H, Yonemoto N, Fujimura M. Frequent use of fresh frozen plasma is a risk factor for venous thrombosis in extremely low birth weight infants: a matched case-control study. *Acta Med Okayama.* 2012;66(1):61-6.
- 8) 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 Dec;53(6):1051-8.
- 9) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; NICU Network, Japan. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low-birthweight infants in the NICU Network. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):930-5.
- 10) Nagai S, Yonemoto N, Rabesandratana N, Andrianarimanana D, Nakayama T, Mori R. Long-term effects of earlier initiated continuous Kangaroo Mother Care (KMC) for low-birth-weight (LBW) infants in Madagascar. *Acta Paediatr.* 2011 Dec;100(12):e241-7.
- 河野由美
- 1) 河野由美：わが国におけるフォローアップ体制の構築とそのプロダクト. *周産期新生児誌* 117:2 109-112, 2013
- 2) 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
- 3) Suzuki Y, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Matano M, H Nishimura, Kono Y: Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a newborn infant born to a mother with Sjogren syndrome antibodies. *J perinatol* 33:569-571, 2013
- 4) 河野由美：極低出生体重児のフォローアップ体制の整備 *周産期医学* 43(5), 641-645, 2013
- 5) 河野由美：長期フォローアップと多種職連携 *周産期医学* 43(3), 345-348, 2013
- 6) 河野由美：早産・低出生体重児の生存と長期予後 *小児科* 2012;53:1015-1022
- 7) Kojima K, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Matano M, Kono Y, Momoi MY. White-matter

damage in a neonate with disseminated herpes simplex virus infection. *Pediatr Int.* 2012;54:409-12

8) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of very low birth weight infants at three years of age born in 2003- 2004 in Japan. *Pediatr Int* 2011;53:1051-8

9) Kono Y, Mishina J, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Neonatal correlates of adverse outcomes in very low birth weight infants in NICU-Network. *Pediatr Int* 2011;53:930-93

10) Kawamata R, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Kono Y, Momoi MY. Cytokine profile of a premature infant with early onset listeriosis. *Pediatr Int.* 2011;53:386-8

11) 河野由美:極低出生体重児のキャリアオーバー 保健の科学 2011;53:540-545

12) 河野由美:超低出生体重児の予後と支援 小児内科 2011;43:1170-1174

## 2. 学会発表

1) Nishida T, Mori R, Toyoshima K, Mitsuhashi H, Sasaki H, Yonemoto N, Kono Y, Uchiyama A, Fujimura M, Kusuda S. Collaborative Quality Improvement of Clinical Practice for Very Low Birth Weight Infants in Japan [INTACT] - Study Protocol - , Evidence Live 2013 in Oxford.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
無し。

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」

Improvement of NICU practice and team approach cluster randomized controlled trial (INTACT)

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、池田智明、松田義雄、細野茂春、  
米本直裕、河野由美

研究協力者 三ツ橋偉子、西田俊彦、豊島勝昭、森 臨太郎、佐々木八十子、  
中西秀彦、内山 温

介入担当者および拡大支援班 荒堀仁美、諫山哲哉、石井 勉、石川 薫、板橋家頭夫、  
白田東平、宇都宮剛、及川朋子、大木康史、大城 誠、大槻克文、大橋 敦、岡崎弘美、小澤未緒、  
甲斐明彦、垣内五月、金井祐二、樺山知佳、釜本智之、河田宏美、川戸 仁、神田 洋、北島博之、  
北野裕之、木原裕貴、久保隆彦、小谷 牧、小林正樹、齋藤慎子、齋藤朋子、佐々木禎仁、  
佐藤 尚、佐藤美保、柴崎 淳、下風朋章、白井憲司、杉浦崇浩、須藤美咲、諏訪敏幸、高玉育子、  
高原賢守、高見 剛、田仲健一、田村明子、千葉洋夫、當間紀子、徳増裕宣、豊島万希子、  
中田裕生、中西秀彦、林 和俊、羽山陽介、廣間武彦、盆野元紀、増谷 聡、増本健一、松本千鶴、  
南 宏尚、南宏次郎、宮田昌史、宗像 俊、村澤裕一、森崎菜穂、山口直人、山口解冬、横山岳彦、  
和田 浩、渡辺達也、杉浦崇浩

#### 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、ハイリスク児である極低出生体重児の予後が改善するかどうかを検証するための比較試験の実施。

##### < 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：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。
3. 介入方法：介入群では周産期医療分野で重要な診療行為を標準化する。標準化のためのガイドライン導入には、参加型ワークショップを開催した。一方、対照群は従来の診療を継続した。
4. 評価方法：主要評価項目は、試験施設に入院した極低出生体重児の修正 1.5 歳および 3 歳時の予後。副次評価項目は、登録児および医療組織の評価とした。
5. 目標例数：1 群で 1,400 例、計 2,800 例とした。

##### < 研究結果 >

1. 登録数：最終登録数は 3,333 例となった。
2. 予後評価：登録児のうち、平成 25 年 1 月でのフォローアップ評価の対象の 984 例中、676 例（69%）で予後評価が行われた。一方、フォローアップからの脱落は 31 例で、フォローアップ脱落率は 4.6%であった。

3. 組織・医療スタッフに関する調査研究：研究参加施設に対してスタッフのアンケート調査および施設資源情報調査を終了。

4. 後期介入：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照群に対して、希望施設 18 に、介入ワークショップを実施した。

#### 6. ガイドラインの配布

介入試験、症例登録、後期介入が終了後、介入に使用した診療ガイドラインを、本研究に参加していない、全国の総合および地域周産期母子医療センター、周産期医療関係機関に配布した。

#### < 考察 >

平成 23 年に開始されたクラスターランダム化比較試験が順調に進捗し、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。さらに、施設で勤務する医療スタッフの組織としての行動についても、介入前後のデータ収集が行われ、今後の比較が可能となった。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、特に問題は存在していないと判断された。

#### < 結論 >

当初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、順調に進捗し、登録データの解析と退院児のフォローアップデータの収集が続けられている。

#### 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が、種々のリスクを持った極低出生体重児の予後を見ると、死亡あるいは神経学的後遺症に繋がることも決して少なく無い。したがって、このようなハイリスク児の予後をさらに改善させるために必要な対策を講じる余地が存在すると言える。一方、わが国の周産期医療水準を評価するために、全国規模の極低出生体重児のデータベースを厚労省研究班の事業として構築し、その解析を行ったところ、これらのハイリスク児の予後には大きな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施設間差を認めた。すなわち、周産期母子医療センターで実施されている診療行為の差が施設間の予後の差に繋がっている可能性が示唆された。したがって、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ある。そこで、周産期母子医療センターの診療行為に対してガイドラインに基づく医療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計画した。ただし、診療行為の標準化のためには、単なる診療ガイドラインの作成のみではなく、診療現場に応じたガイドラインの導入と医療の標準化が必要である。そこで、本研究の介入は、参加型ワークショップ等を通じてガイドラインを導入する方法とした。また、診療行為の変容のためには、組織全体の機能の強化が必要なので、組織機能に対する評価と介入も行うこととした。

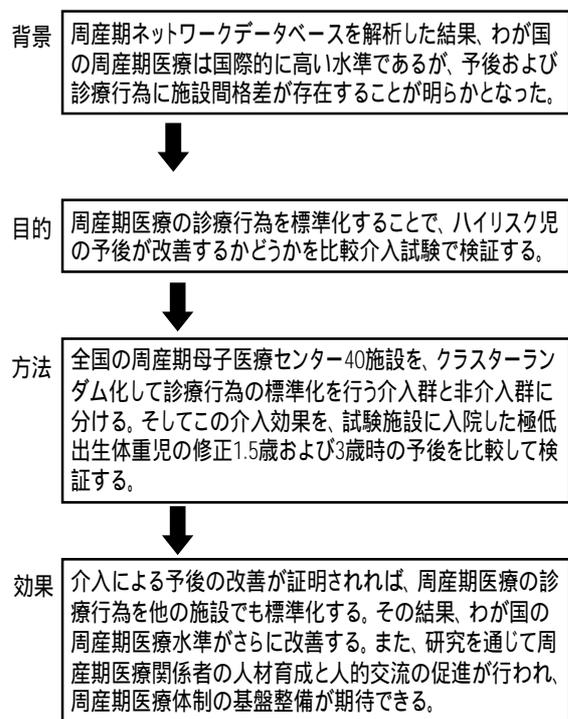
一方、今回の介入試験での診療行為の標準化は、出生後のハイリスク児の管理が主体であるが、出生前の診療行為も標準化によりハイリス

ク児の予後改善に繋がる。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、産科の診療行為に関するデータベースを構築し、今回の介入試験に登録された児の予後から、後方視的に産科の介入方法を検討することとした。

今回の介入研究を実施することで予後の改善が証明されれば、他の周産期母子医療センターにも介入を拡大することができる。また、研究を通じて周産期医療関係者の人材育成と人的交流の促進が行われ、周産期医療体制の基盤整備が期待できると考えた。

以上のような本研究の概念を図 1 に示す。

図 1 介入研究 (INTACT) の概念



## B . 研究方法

### 1. 対象

全国の総合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

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。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する。そして、これらの診療行為に対して、ガイドラインに基づく標準的な治療を提示した。一方、非介入群では従来から施設で実施している診療行為を続けた。

### 3. 介入方法

周産期医療分野で重要な診療行為について、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する。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、ハイリスク児ネットワークデータベースの解析から、予後改善に繋がる 6 つの診療行為 ( 母体ステロイド投与、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、母体ステロイド投与については、2010 年に薬剤投与が保険適応となった結果、本研究の介入時にはすでに全国の周産期センターでの使用頻度が高くなっていると推測されたため、今回の介入項目には適しないと判断し、他の 5 つの診療行為の標準化を介入内容とした。

介入が必要な診療行為は施設別に異なるため、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

介入効果の評価は、介入群と対照群に入院した極低出生体重児の 1.5 歳および 3 歳時の予後を比較し、介入群での予後の改善をエンドポイントとする。

## 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、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：1.5 歳までの死亡等の登録児の評価と、組織文化尺度、組織内人間関係尺度、職務満足度、診療技量評価 (SPRAT: Sheffield peer review assessment tool) 等の医療組織としての評価。児の発達に関しては、1.5 歳および 3 歳フォローアップ時の統一評価シートを作成した。また児の生活の質を評価する目的で、米国の HealthActCHQ 社が開発した ITQOL 質問票 ITQOL (Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire) の日本語版を作成した。これらの発達予後については、標準的な評価が可能ないように、体制の整備を行った。さらに一部の予後に関しては、国際比較が可能な指標を取り入れる。

## 6. 目標例数

介入群の死亡または重度障害の合併の割合を 20% とし、介入後の改善を 15% と仮定した。したがって、障害なき生存は介入群で 85%、対照群で 80% となる。この割合の差を検出するための有意水準を両側 5%、検出力 80% とした。また、関連領域の研究報告を参考にして、クラスター効果による施設内相関を 0.005 と設定した。その結果、1 施設平均 70 例、1 群 20 施設、計 40 施設とすると、1 群で 1,400 例、計 2,800 例が必要症例数となった。

## 7. 説明と同意

本研究への参加の意思を表明した施設に対して、施設長の研究参加への同意を得た。施設長の同意が得られた施設では、説明文書を用い

て病棟の全てのスタッフに研究内容を十分に説明した。そして、全てのスタッフが十分に本研究の内容を理解し、研究への参加を同意した場合には、同意者のリストを作成して、施設部門長が同意書に署名した。なお、同意者のリストも同意書とともに保管した。一方、登録児の保護者の同意については、本研究の内容を書面で十分に説明し、本研究へのデータ登録について保護者の同意書を得た。

## 8. 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。

## 9. 臨床試験登録

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(H23-医療-指定-008)」として登録(登録番号:UMIN000007064)した。

## 10. 試験参加施設

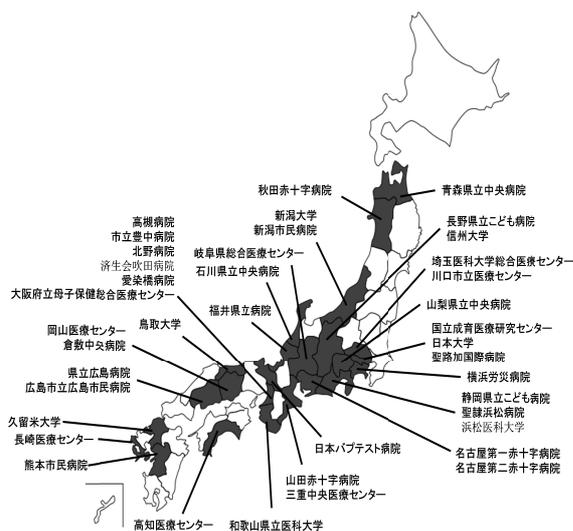
表 1 に示す施設が参加し、介入群と対照群に分けた。

表 1 試験参加施設

介入群	非介入群
・ 秋田赤十字病院	・ 青森県立中央病院
・ 埼玉医科大学総合医療センター	・ 日本大学板橋病院
・ 川口市立医療センター	・ 聖路加国際病院
・ 国立成育医療研究センター	・ 静岡県立こども病院
・ 労働者健康福祉機構横浜労災病院	・ 新潟大学
・ 聖隷浜松病院	・ 新潟市民病院
・ 浜松医科大学	・ 福井県立病院
・ 石川県立中央病院	・ 山梨県立中央病院
・ 信州大学	・ 長野県立こども病院
・ 名古屋第一赤十字病院	・ 岐阜県総合医療センター
・ 名古屋第二赤十字病院	・ 国立病院機構三重中央医療センター
・ 北野病院	・ 山田赤十字病院
・ 大阪府立母子保健総合医療センター	・ 日本バプテスト病院
・ 高槻病院	・ 市立豊中病院
・ 愛染橋病院	・ 大阪府済生会吹田病院
・ 鳥取大学	・ 和歌山県立医科大学
・ 広島県立広島病院	・ 広島市立広島市民病院
・ 高知県・高知市企業団立高知医療センター	・ 国立病院機構岡山医療センター
・ 久留米大学病院	・ 倉敷中央病院
	・ 国立病院機構長崎医療センター
	・ 熊本市民病院

図 2 に参加施設の分布を示す。北海道を除き全国に分布している。

図 2 参加施設の全国分布



## 11. 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。

### (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。

## C. 研究結果

### 1. 介入研究全体の進行

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。

図 3 に介入試験全体のフロー図を示す。すなわち、平成 24 年 11 月に参加施設が決定し、同年 12 月にランダム化、平成 25 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。一方、登録児のフォローアップデータの収集は、平成 25 年 9 月から開始され、現在進行中である。本介入試験と並行して実施された産科情報のデータベースの構築と組織機能の評価情報の収集はすでに終了しているため、登録児のフォローアップデータが確定後に登録児の予後と母体管理あるいは組織機能との関係を後方視的に検討する。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。

図 3 介入試験 (INTACT) 全体の流れ

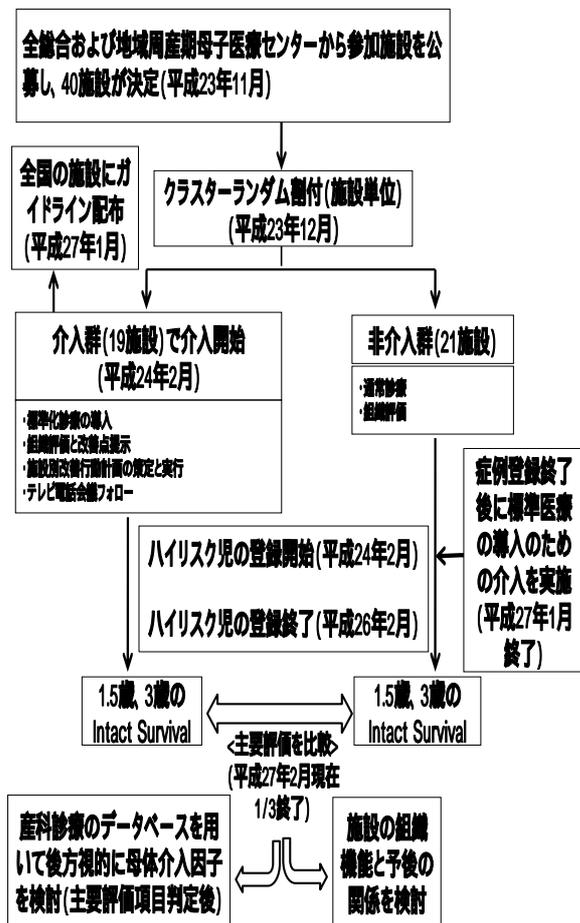


表 2 平成 23 年から平成 24 年の活動

平成23年(2011)	
07月11日	第47回日本周産期・新生児医学会(札幌)にて公募開始のアナウンス
11月25日	参加40施設の決定(院内倫理審査終了と過去3年分のNRNデータ登録)
12月05日	割り付け完了
12月17-18日	介入群・施設担当者・看護担当者研修会(1/21-22)
平成24年(2012)	
02月11日	介入群・ワークショップ開催開始(~6月3日)
02月12日	INTACTデータベース・症例登録開始
04月27日	第2回 中央倫理委員会開催(母体情報の収集について)
4月~8月	対照群・施設資源・組織プロフィール送付
07月07日	平成24年度第1回班会議・介入群担当者研修会(大宮)
10月10日	第3回 中央倫理委員会開催(説明同意文書改訂, SPRAT妥当性評価研究)
10月22日	施設フォロー訪問(1回目)開始(~平成25年1月28日まで)
11月03日	NICU-INTACT発達評価についての心理士向け研修会

表 3 平成 25 年から平成 26 年の活動

平成25年(2013)	
02月02日	平成24年度第2回班会議・フォローアップについての医師向け講習会(東京)
02月03日	介入群・施設担当者研修会(東京)
04月05日	データ安全性評価委員会規定改訂
06月28日	介入群・新規施設担当者研修会(東京)
07月13日	介入群・施設担当者研修会(東京)
07月14日	平成25年度第1回参加施設会議・INTACTにおける予後評価(医師向け講習会)(横浜)
07月31日	平成25年度第1回データ安全性評価委員会(東京)
09月18日	施設フォロー訪問(2回目)開始(~平成25年10月31日)
12月02日	平成25年度第2回参加施設会議・INTACTにおける予後評価(医師向け講習会)(金沢)
12月08日	第2回 NICU-INTACT発達評価についての心理士向け研修会
平成26年(2014)	
02月01日	平成25年度班会議
02月02日	介入群・施設担当者・看護担当者研修会
02月28日	介入期間終了
06月22日	対照群・ワークショップ開催開始(~平成27年1月18日)

2. 研究遂行のための活動

次に研究全体の遂行のために実施した活動を時系列に従い示す。

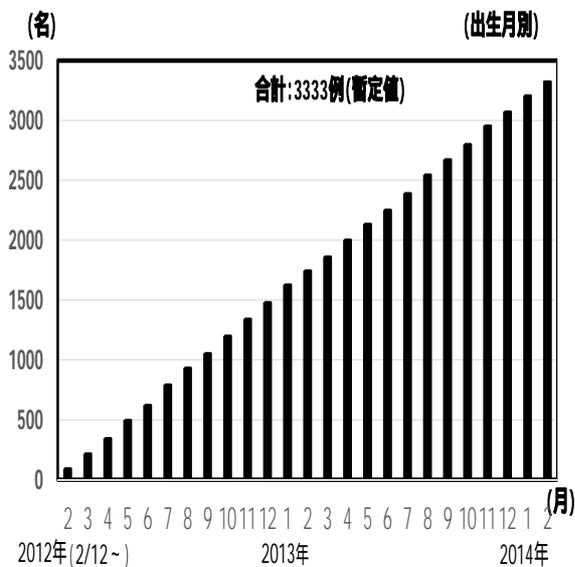
表 2 は平成 23 年から平成 24 年、表 3 は平成 25 年から平成 26 年の活動である。全体としては、研究計画の作成に 8 か月、介入開始から終了までに 2 年間を必要とした。特に、介入開始後は全国の 19 の介入施設でできる限り短時間で介入のためのワークショップを開催する必要があったが、平成 24 年 2 月から 6 月の間で終了し、介入開始時期の差による影響を最小限とした。

対照群に対する後期介入についても、平成 26 年 6 月から平成 27 年 1 月で完了した。

3. 登録数

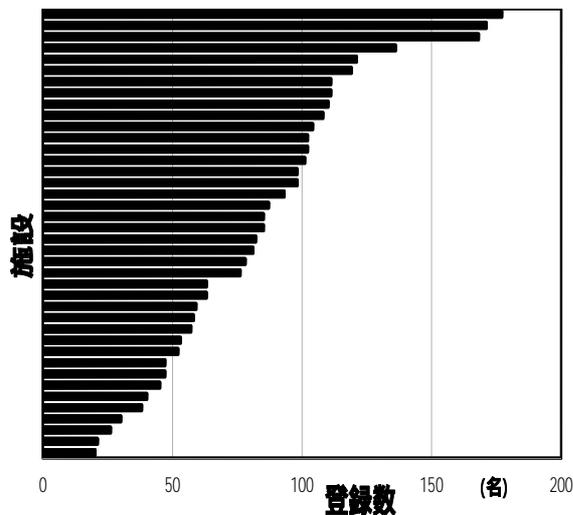
平成 24 年 2 月 11 日に症例の登録を開始し、平成 26 年 2 月 28 日で、目標症例数である 2,800 例に達した。図 4 に登録開始後の累積登録症例数の推移を示す。平成 25 年 2 月段階では、登録対象は 3,333 例となっている。次に、施設別の登録数を図 5 に示す。平均は 83 例/施設で、最多は 177 例、最少は 20 例であった。

図 4 累積登録症例数の推移



(平成 27 年 2 月現在)

図 5 施設別登録数

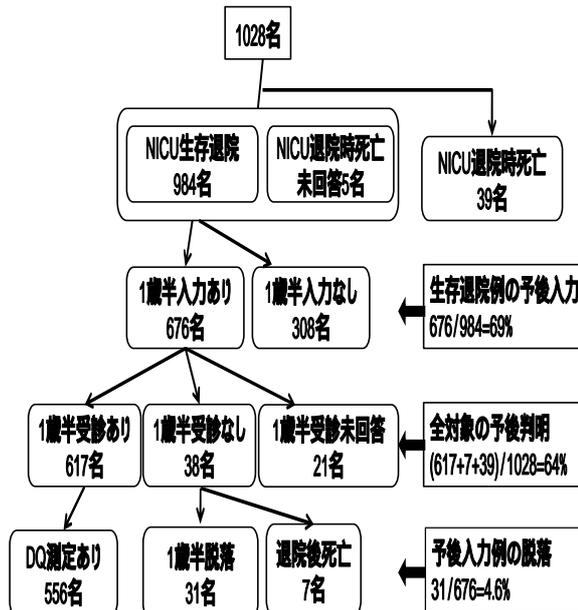


#### 4. 予後評価

登録児のうち、平成 25 年 1 月で 1,028 例がフォローアップ評価の対象となる。うち、39 例が NICU 退院時に死亡、5 例が未回答となった。したがって、修正 1.5 歳(修正 18 か月以上 ~ 24 か月未満)の予後評価対象は生存退院した 984 例となる。そして、修正 1.5 歳の予後が現時点で判明しているのは 676 例で、全体の約

70%となった。一方、フォローアップからの脱落は 31 例で、フォローアップ脱落率は 4.6%であった。なお、退院後に 7 例が修正 1.5 歳までに死亡した。フォローアップに状況を図 6 に示す。

図 6 フォローアップ状況



(平成 27 年 1 月現在)

#### 5. 組織・医療スタッフに関する調査研究

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 1690 名、2 回目(平成 25 年 2 月)医師 313 名、看護師 1628 名、3 回目(平成 26 年 2 月)医師 296 名、看護師 1613 名であった。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。今後 40 施設 × 3 年分のプロファイルを作成しフィードバックする。

#### 6. 後期介入

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、希望施設に、

介入ワークショップを実施した。希望施設は 18 で、表 4 に示すスケジュールで実施した。

表 4 対象群で後期介入

地域	施設名	開催日
大阪	市立豊中病院	2014年6月22日
広島	広島市民病院	7月26日
岡山	倉敷中央病院	9月14日
岡山	岡山医療センター	9月23日
静岡	静岡県立こども病院	10月4日
福井	福井県立病院	10月11日
長崎	長崎医療センター	10月18日
新潟	新潟市民病院	10月25日
新潟	新潟大学医学部総合病院	10月26日
青森	青森県立中央病院	11月1日
大阪	大阪府済生会吹田病院	11月15日
岐阜	岐阜県総合医療センター	11月24日
長野	長野県立こども病院	11月29日
山梨	山梨県立中央病院	12月7日
三重	三重中央医療センター	12月13日
三重	伊勢赤十字病院	12月14日
和歌山	和歌山県立医科大学医学部附属病院	2015年1月11日
東京	日本大学医学部医学部附属板橋病院	1月18日

## 7. 委員会関係

### 1) 中央倫理委員会

研究実施に先立ち、平成 23 年 6 月 30 日に実施し、介入研究の承認を受けた。以後、平成 24 年 4 月 27 日に母体情報を収集することの倫理審査を受け承認を得た。平成 24 年 10 月 24 日には、家族からの本研究参加への同意の取得時期の追加について倫理審査を受け承認を得た。また、SPRAT の日本語版の妥当性評価についても、本研究の追加研究として承認を得た。

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、審議を依頼した。その結果、平成 26 年 1 月に、承認を得た。また、電話での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は、平成 26 年 3 月に承認となった。

### 2) データモニタリング安全性評価委員会

介入試験開始前の平成 23 年 12 月 22 日に開催し、介入開始の承認を得た。なお、本研究での有害事象の対象範囲は、登録された児のみで

なく、医療スタッフも含めた。モニタリングの内容としては、登録児では、登録数の推移、データ収集状況、介入実施状況、登録対象児の背景、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。医療スタッフの有害事象は、市中感染症を除き、通常は考えられない事象とした。一方、統計専門家との中間解析で、介入群と非介入群の間で明らかな予後の差が生じた時は、手順に従い、研究代表者および安全性評価委員会で議論することとした。

安全性評価は、平成 25 年 7 月、平成 26 年 1 月、平成 26 年 10 月に実施した。最終のモニタリングレポートを表 5 に示すが、試験対象例での有害事象の出現頻度の増加を認めていない。この結果、半年毎に実施している安全性評価では、特別な有害事象の出現はなく、安全に研究が行われていることが確認された。

### 3) 諮問委員会

介入試験実施前の平成 23 年 12 月 22 日に開催し、介入開始の承認を得た。

平成 25 年 7 月に、本研究の参加施設が他の臨床研究へ参加することの是非に関して審議が行われた。すなわち、本研究とエリスロポエチンにより脳性麻痺を予防する治療法の研究（EPOC スタディー）に同時に参加することが可能であるかを審議した。その結果、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研究側でも共有することが決定された。

表 5 有害事象の発現頻度

	INTACT 研究* 介入後 n=3213 n(%) / (現在報告数) 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)

\*現時点で報告がされているもののみ、約300名(9.3%)が未報告

## 6. ガイドラインの配布

介入試験、症例登録、後期介入が終了したので、今回の介入に使用した診療ガイドラインを、本研究に参加していない、全国の総合および地域周産期母子医療センター、周産期医療関係機関の計 403 施設に配布した。なお、本ガイドラインは、研究班で作成し運営している HP (<http://www.nicu-intact.org/>) からダウンロード可能である。

## D. 考察

平成 23 年に開始された介入試験は順調に進捗し、平成 26 年 2 月に目標症例数に達し、最終的には約 3300 例が試験対象として登録された。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、平成 27 年 1 月現在で 670 例以上の症例の予後が判明し、約 70%のフォローアップ率となっている。さらに、施設で勤務する医療スタッフの組織としての行動についても、介入前後のデータ収集が行われ、今後の比較が可能となった。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考えられた。さらに、今回の介入試験の対照群の施設に対しても、希望した 18 施設で介入のためのワークショップを開催し、診療行為の標準化を行った。また、今回の介入試験で使用した診療ガイドラインについては、広く全国の周産期医療関係施設に配布した。したがって、周産期医療の標準化が本研究により全国で推進されたと推測される。

一方、本研究のような、ガイドラインの導入の促進手段として参加型ワークショップを開催し、診療行為に影響を与える施設の医療スタッフの組織としての行動を評価し改善策を提示する方法であれば、他の医療分野でも有効性を示せる可能性がある。特に、周産期医療と同様にチーム医療が主体である救急医療等の他の医療分野で有効性が示せると考える。

## E. 結論

平成 23 年度に開始された本介入研究は、当初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。現在は登録データの解析と退院児のフォローアップデータの収集が続けられている。

## F. 健康危険情報

特に無し。

## 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) 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

## 2. 学会発表

1) 佐々木八十子. SPRAT (シェフィールド同僚評価表)による新生児科医の診療スキル評価. 第58回日本未熟児新生児学会・学術集会, 2013年12月2日

The Utility Of The Japanese Version Of The Sheffield Peer Review Assessment Tool (Sprat). 11th Asia Pacific Medical Education Conference. Singapore. January 17th, 2014

## <学術論文>

1) 佐々木八十子. Validation of an Instrument of Evaluating Doctors' Competencies

Using Multisource Feedback: the Sheffield  
d Peer Review Assessment Tool (SPRAT) Jap  
anese Version

H . 知的財産権の出願・登録状況  
無し。

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）

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

#### 研究要旨

周産期医療向上プログラムの副次評価項目として、組織文化尺度、組織内人間関係尺度、職務満足度、診療スキル評価、職業ストレス尺度等を含むアンケートを参加施設の医療スタッフに対して実施し、組織面での特徴や変化について調査することを目的とした。組織・医療スタッフに関するアンケートは、介入前・中・後に3回実施し、9割以上の回答率を得た。

平成 25 年度・26 年度は、それぞれ介入中、介入後の各施設のアンケート結果を資源・組織プロフィールとしてまとめ、組織の現状把握および改善行動計画の策定に役立てるため、全研究参加施設への報告を行った。また、介入前と介入1年後の診療スキルを比較したところ、両群において、介入前より介入後の診療スキルは向上した。両群間で「介入前後の平均値の差」に有意差は認められなかったが、介入の効果を結論付けるには、介入終了後の評価について検討が必要である。

一部、施設資源情報が未提出の施設があるため、全施設のデータを回収・確定したのち、施設内・施設間および群間の経年的な変化を評価する。最終的には、組織の特徴や変化が早産児の予後改善に関連するかどうかを検証する。

#### 研究協力者

森 臨太郎（国立成育医療研究センター研究所）

豊島 勝昭（神奈川県立こども医療センター）

米本 直裕（国立精神・神経医療研究センター）

西田 俊彦、三ツ橋 偉子、内山 温（東京女子医科大学母子総合医療センター）

中山 健夫（京都大学大学院医学研究科）

#### A. 研究目的

介入施設群と対照施設群の総合および地域周産期母子医療センターにおいて、周産期医療質向上プログラムの実施により、対照施設群と比較して 介入施設群の組織文化が変化、組織内の人間関係、労働意欲、診療スキルが向上するか、改善行動計画

は、組織の特徴や変化が早産児の予後改善に関連するかどうかを検証する。また、日本語で信頼性と妥当性の評価がされていない尺度は、本研究のデータを使用して検討を行う。

平成 25 年度・26 年度は、参加施設の医療スタッフに対して、組織文化、組織内人間関係、職務満足度、診療技量評価（SPRAT）、職業ストレス等の組織・医療スタッフに関するアンケートを介入1年後および介入後の調査として実施した。アンケートの調査結果は、資源・組織プロフィールとして各施設に報告し、組織の現状把握および改善行動計画の策定に役立てることを目的とした。また、診療スキルについては、介入前

と介入 1 年後のデータを用いて、参加施設における現状把握と介入の影響について検討する。

## B. 研究方法

1) 組織・医療スタッフに関する質問票調査  
実施期間：2013 年 2 月～2013 年 4 月（介入 1 年後）、2014 年 2 月～2014 年 4 月（介入後）

実施方法：質問票（組織に関するアンケート、診療スキル、実働勤務時間表）は、施設担当者宛に郵送し、医療スタッフへの配布を依頼した。

調査対象：介入施設群と対照施設群の総合および地域周産期母子医療センターの NICU に勤務する医師及び看護師を対象とした。

2) 資源・組織プロフィールのフィードバック

実施期間：2013 年 5 月～2014 年 12 月

実施方法：1) の調査票を回収し、集計結果をまとめた資源・組織プロフィールを作成した。2013 年のプロフィールは、両群とも書面にて施設担当者宛に送付した。2014 年は、書面による報告およびワークショップを開催する対照群施設については、ワークショップ当日にもプロフィールの解説を口頭で行った。

調査対象：1) と同じ。

3) SPRAT（シェフィールド同僚評価表）による新生児科医の診療スキル評価

実施期間：2011 年 12 月～2012 年 3 月（介入前）、2013 年 2 月～2013 年 4 月（介入中）

実施方法：INTACT 参加施設の NICU に勤務する医師全員を対象とし、介入前後（実際には介入中のデータであるが、ここでは「介

入後」と示す）の診療スキルを比較する。

なお、SPRAT については、日本語訳妥当性評価を行い、原著論文の研究と同様の信頼性および妥当性が確認された。論文は投稿中である。

病棟の医師全員が評価されるように以下の通り、評価方法を設定した。

### 評価する医師

- 施設長又はそれに準ずる病棟の医師を評価できる立場の方
- 施設長を除いた医師スタッフ全員について、施設長（または病棟の医師を評価できる立場の医師）が評価する。
- 施設長が評価対象となる場合は、その下の医師が評価をする。

### 評価される医師

- 病棟の医師全員（研修期間が残り 1 年未満の研修医は対象外）

倫理面の配慮：組織に関するアンケートの表紙に同意書を添付し、個人の研究参加への同意は同意書の署名を基に行った。同意書と質問票には事前にコード番号が当てられており、回答者は同意書と質問票を切り離し、無記名の質問票のみ研究本部に返送した。診療スキル評価票と実働勤務時間表も同様に、回収後はコード番号で個人を認識し、個人情報の保護に努めている。

## C. 研究結果

1) 組織・医療スタッフに関する質問票調査  
質問票は、全研究参加施設から回答があり、職種別の回答率は、介入前：医師 92%（316 名）、看護師 94%（1690 名）、介入中：医師 97%（313 名）、看護師 94%（1628 名）

介入後：医師 95%（296 名）、看護師 95%（1613 名）である。2011～2013 年の研究参加施設の施設資源情報を表 1 に示した。年間 NICU 入院数、年間新生児入院数はやや増加が見られるものの、病床数や医療スタッフの背景情報に大きな変化はなかった。

表 1：施設資源情報

	(単位：平均値±標準偏差)		
	2011年 (N=39)	2012年 (N=39)	2013年 (N=38)
NICU病床数	12.2±5.2	12.6±5.5	12.3±4.6
GCU病床数	17.7±8.6	18.0±8.1	17.8±8.2
年間NICU入院数	234.6±120.7	232.7±116.6	293.0±233.2
年間新生児入院数	391.9±286.8	384.7±291.7	430.3±362.2
医師数：FTE*	6.6±3.1	6.8±3.2	6.8±2.9
医師1人に対する病床数	2.1±0.8	2.0±0.7	2.0±0.9
医師の実働勤務時間	-	70.7±9.9	72.9±8.4
看護師数	44.6±15.7	45.8±16.0	44.8±15.4
看護師の経験年数の割合%：1年未満	18.6±8.4	17.0±8.9	16.0±7.8
：1-2年	24.7±10.6	25.8±10.3	21.3±9.6
：3-4年	19.5±8.3	20.0±6.6	20.7±9.9
：5-9年	23.8±10.5	23.8±8.7	25.6±11.7
：10年以上	12.0±7.0	12.4±7.1	13.5±7.9

\*FTE=Full Time Equivalents 兼任・月単位の研修はFTEとして換算

参考として、研究参加施設の平均値を示した。

資源プロファイルの例

表 2：施設基本データ

	A病院 2013年	NRN施設 平均 2012年 (N=185)	INTACT参加施設 平均 2012年 (N=36)
NICU数	12	9.5	12.9
GCU数	12		18.7
MFICU数	9	3.6	5.3
医師数	4 後期研修医 1	5.4	6.9
医師1人に対するNICU病床数	2.4	1.7	1.8
看護師数	41	36.6	46.8
看護師の経験年数別の割合	1年未満 15% 1-2年 20% 3-4年 24% 5-9年 26% 10年以上 15%		17.4% 25.7% 20.2% 23.6% 12.2%
年間NICU入院数	130		243.1
年間新生児入院数	133		399.7
年間人工換気必要児入院数	50		82.8

全国平均から考えると中規模な施設である。病床数に対して、医師数は少ないが、中層以上の看護師の割合は平均的。

2) 資源・組織プロファイルのフィードバック  
本年度は、組織・医療スタッフに関するアンケートの3年分の集計結果が比較できるよう資源・組織プロファイルを作成し、40施設にフィードバックを行った。

2)-1 資源プロファイル (表 2)

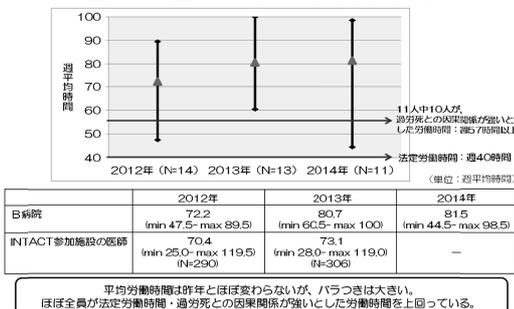
資源プロファイルは、周産期母子医療センターネットワークデータベース (NRN) に登録されている施設資源のデータを含めた施設情報 (例：NICU 病床数、医師数、コメディカルの配置など) を一定の書式でひとつにまとめた (項目は平成 23 年度総括・分担研究報告書の資料 11 を参照)。施設資源のデータは、施設単位の病床数に対する医師・看護師数などを算出し、周産期母子医療センターネットワークデータベースに登録されている施設の全国平均との比較を示した。また、看護師の経験年数別の割合、年間 NICU 入院数、年間新生児入院数などの

2)-2 組織プロファイル

組織プロファイルは、実働勤務時間 (医師のみ) 組織文化 (競合価値観フレームワーク) 組織内の人間関係 (同職種間・異職種間のコミュニケーションの取り易さ、同職種間・異職種間のコミュニケーションの正確さ、リーダーシップ、同職種間・異職種間の問題解決の対処、同職種間・異職種間の対立回避) 労働意欲を医師・看護師別に示した。最後にプロファイルのまとめとして、組織の現状を踏まえた改善へのヒントを提示した。

組織プロファイルの例 (図 1 ~ 図 4)

図 1：医師の実働勤務時間



設、回答率 300/323 (92.8%)

図2：組織文化分析

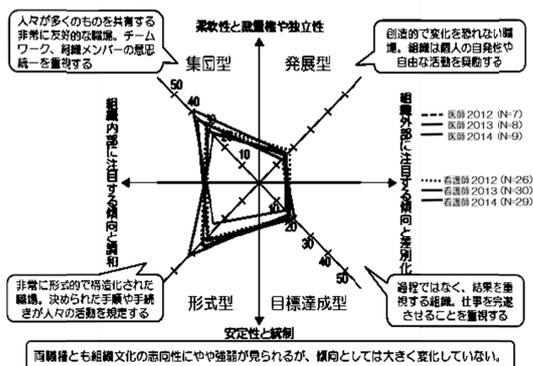


表 4：介入前後の評価者数

	介入前	介入後		
		介入前からの在職者	新規者	合計
全体	276	209	91	300
介入群	150	120	38	158
対照群	126	89	53	142

全評価項目の平均、診療に関する項目、心理社会的スキルに関する項目について、両群間に有意差はなかった。介入群は対照群と比べ、評価表の記入時間が長かったことが有意に認められた(表5)。

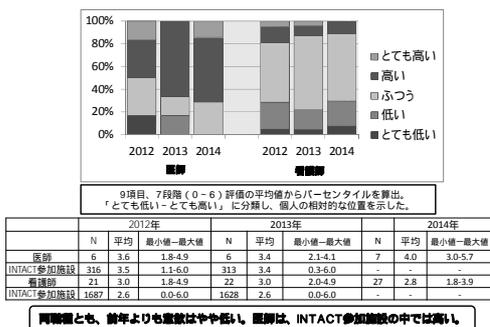
図3：組織内のコミュニケーション



表 5：介入前の平均値

	介入群 (19施設 N=150)			対照群 (20施設 N=126)			P値
	平均値	標準偏差	最小値-最大値	平均値	標準偏差	最小値-最大値	
全評価項目の平均	4.3	0.7	2-6	4.2	0.7	2-6	.228
診療に関する項目	4.2	0.8	2-6	4.1	0.7	2-6	.260
心理社会的スキルに関する項目	4.4	0.8	2-6	4.3	0.7	2-6	.255
評価表の記入時間(分)	8.4	(中央値)	1-30	6.2	(中央値)	2-30	.000**

図4：仕事への意欲



### 3) SPRAT (シェフィールド同僚評価表) による新生児科医の診療スキル評価

評価者数(表4)と回答率は以下に示す。

- 介入前：介入群 19 施設、対照群 20 施設、回答率 276/316 (87.3%)
- 介入後：介入群 19 施設、対照群 20 施設

介入前後ともに被評価者となった 209 名 (介入群 120 名、対照群 89 名) の介入後の評価は、両群とも介入前に比し、上昇した。「介入前後の平均値の差」について、両群間に有意差はなかった。(表6)

表 6：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

### D. 考察

介入前 (2012 年) から介入 1 年後 (2013 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。一方、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。医療の質の向上は、改善のために新たな業務を増やすことではなく、現状の業務内容を見直し、業務負担を軽減することが急務であると考ええる。

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。

仕事への意欲は、施設間の差だけではなく、医師 看護師間にも意欲の差が顕著にみられる施設があった。プロフィールでは、施設の平均値を示したが、そもそも労働意欲は、組織文化や組織内の人間関係とは違い、個人レベルの指標であるため、今後はマルチレベルの解析を行う。

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、という報告を受けている。一方で、その変化がアンケート調査の結果に現れないケースもある。尺度では測りきれない組織の変化があるとすれば、インタビュー等で、補足的な情報を収集することも必要であると考ええる。

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、評価の間隔が短かく、介入による効果が認められなかった可能性があるため、改めて、介入終了後の評価をもとに検討を行う。

## E. 結論

研究参加施設の協力の下、3 回に渡るアンケート調査を実施し、高い回収率を得ることができた。アンケートの集計結果をプロフィールとしてまとめ、全参加施設にフィードバックし、組織の現状と経年的な変化を示した。一部、施設資源情報が未提出の施設があるため、全参加施設のデータを回収・確定したのち、介入による施設内・施設間および群間の経年的な変化を検討する。最終的には、組織の特徴や変化が早産児の予後改善に関連するかどうかを検証する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- Validation of an Instrument of Evaluating Doctors' Competencies Using Multisource Feedback: the Sheffield Peer Review Assessment Tool (SPRAT) Japanese Version (SPRAT 日本語版妥当性評価) 投稿中

### 2. 学会発表

- SPRAT (シェフィールド同僚評価表) による新生児科医の診療スキル評価. 第 58 回日本未熟児新生児学会・学術集会, 2013 年 12 月 2 日
- The Utility Of The Japanese Version Of The Sheffield Peer Review

Assessment Tool (Sprat). 11th Asia  
Pacific Medical Education  
Conference. Singapore. January 17th ,  
2014

謝辞

本調査にご協力下さいました研究参加施設の皆様  
に深謝申し上げます。

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）**

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

分担研究者	藤村 正哲	大阪府立母子保健総合医療センター
研究協力者	三ツ橋 偉子	東京女子医科大学母子総合医療センター 周産期研究事業支援室
	松浪 桂	大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻 情報統合医学 小児科学（周産期母子医療センター）

研究要旨

平成 25 年度は、NRN\* 登録の極低出生体重児の施設別標準化死亡比（SMR）と新生児専従医師数との関係を検討した。その結果、下記のこと明らかになった。

科の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。

中核医師の勤務年数が 5 年以下の場合、SMR はもっとも大きい。

欧米の NICU は、医師の勤務年数が 4 年以下のレジデントが中核となって提供している医療である。このことが欧米の NICU の極低出生体重児の死亡率がわが国のそれに比べて高いことと関係がある可能性を示唆しているかもしれない。

上級医師の勤務年数が 20 年以上の場合、SMR は増加傾向を示す。再教育は重要であろう。

平成 26 年度は、NRN 登録の慢性肺疾患児について、COPD 発症予防のリスクを検討した。その結果、型・型（新生児肺気腫）の該当者に COPD 発症リスクがもっとも高いことが明らかになり、学齢期および成人後の呼吸器検診が必須と考えられた。

わが国の超低出生体重児の出生数は 3,150（平成 21 年）であり、毎年 COPD リスク者数は約 500 人で、41 歳～90 歳の超低出生体重児リスク者推計約 25,000 人に達すると予想される。拘束性と混合性障害の者を加えた総数は約 60,000 人と予想される。

新生児期に慢性肺疾患と診断された超低出生体重児は成人後の閉塞性肺機能障害を発症していく可能性が高い。対象者に適切な呼吸器検診を実施し、必要な指導と治療を行うことが早急に望まれる。

\* 新生児臨床研究ネットワーク班 Neonatal Research Network of Japan (NRN). A Multicenter Benchmark Research on Neonatal Outcome in Japan. ; 厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究代表者 藤村正哲

- （平成 16, 17, 18 年度）アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「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
- （平成 19, 20, 21 年度）「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 22, 23, 24 年度）「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」

## A. 研究目的

「周産期医療の質と安全の向上のための研究」における重要な研究エンドポイントは、極低出生体重児の生存率と発達予後である。本研究ではそれらをもっとも鋭敏に評価する指標を明らかにすることを目的とした。

平成25年度は極低出生体重児の生命予後と医師個人の勤務年数の関係を検討する。

平成26年度は超低出生体重児の慢性肺疾患が成人後の閉塞性肺機能障害を発症するリスクについて検討する。

## B. 研究方法

### 平成 25 年度

退院時生命予後は、平成 21 年 NRN データベースに登録されている極低出生体重児（出生体重 1500 g 以下）について、データ管理者の楠田聡から提供された施設別の標準化死亡比を用いた。

標準化死亡比（standardized mortality ratio, SMR）の調整因子は「出生体重、在胎期間、性別、多胎、院外出生、分娩胎位、母体妊娠高血圧（PIH）、母体ステロイド投与、胎児心拍異常、分娩様式、1 分アプガー、先天異常有無」である。

臨床要因の検討にあたっては、新生児臨床研究ネットワーク班が平成 17 年度及び平成 21 年度に実施した「新生児集中治療室の施設調査」（分担：藤村、松浪）の結果、及び調査項目に含まれた「新生児科医師の勤務年数」をデータとして用いた。

### 平成 26 年度

NRN データベース（平成 15 年～平成 23 年、極低出生体重児 N=34,784）を用いて、NRN 登録の慢性肺疾患児について、COPD 発症予防のリスクを検討した

## C. 研究結果

### 1) 極低出生体重児の生命予後と医師個人の勤務年数の関係

医師 B の新生児診療従事年数と SMR との関係（図 1）

医師 A は当該科で最も新生児診療従事年数が長いシニアの上級医である。全般に年数と SMR の間に有意の関係は認めない。一方、医師 B は当該科で No 2 のシニアの上級医である。10 年以上の経験者の中では年数が長いほど SMR が大きくなる関係が認められる（ $P=0.0431$ ）。又年数が 10 年以下の場合、従事年数と SMR に逆相関の傾向が見られる。

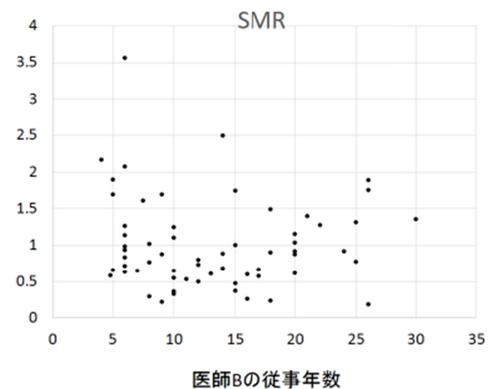
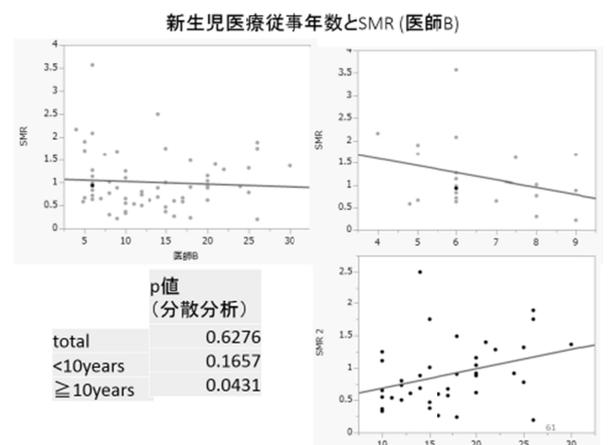


図 1-1) 医師 B の新生児診療従事年数と SMR との関係



(図 1-2) 医師 B の新生児診療従事年数と SMR との関係

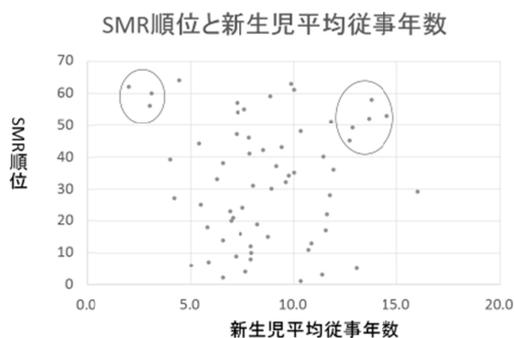
医師 C 以降の新生児診療従事年数と SMR との関係

医師 C は当該科で No 3 のシニアの上級医である。年数と SMR に有意の関係は認めない。同様に医師 D 以降は年数と SMR に有意の関係は認めない。

施設別の新生児死亡率の順位と医師の新生児診療の平均従事年数 (図 2)

医師の平均従事年数が 4 年未満の 4 箇所の NICU のうち 3 施設は SMR 順位が 64 施設中の 55 位以下である。医師の平均従事年数が 4 年未満は SMR 高値のリスク因子と考えられる。

また医師の平均従事年数が 12 年以上の 6 箇所の NICU のうち 5 施設は SMR 順位が 45 位以下である。医師の平均従事年数が 12 年以上は SMR 高値のリスク因子と考えられる。



(図 2) 施設別の新生児死亡率の順位と医師の新生児診療の平均従事年数 (施設 N=64)

## 2) 超低出生体重児の慢性肺疾患と成人後の閉塞性肺機能障害発症のリスク

NRN データベースで超低出生体重児 N=34,784 (平成 15 年—平成 23 年) の中で、新生児慢性肺疾患と診断された 10,754 例中 CLD36%(重症)が 5,447 例(15.7%)、CLD は 5,307 例(15.3%)である。一方、「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」(平成

22,23,24 年度)長谷川班では超低出生体重児の 19%が閉塞性肺機能障害と診断されている。

わが国の超低出生体重児の出生数は 3,150 (平成 21 年)であり、毎年の COPD リスク者数は約 500 人で、41 歳~90 歳の超低出生体重児リスク者推計は約 25,000 人に達すると予想される。拘束性と混合性障害の者を加えた総数は約 60,000 人と予想される。新生児期に慢性肺疾患と診断された超低出生体重児は成人後の閉塞性肺機能障害を発症している可能性が高い。対象者に適切な呼吸器検診を実施し、必要な指導と治療を行うことが早急に望まれる。

## E. 結論

超低出生体重児の施設別標準化死亡比 SMR と新生児専従医師数との関係を検討した。その結果、下記のこと明らかになった。

科の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。

中核医師の勤務年数が 5 年以下の場合、SMR はもっとも大きい。

欧米の NICU は、医師の勤務年数が 4 年以下のレジデントが中核となって提供している医療である。このことが欧米の NICU の極低出生体重児の死亡率がわが国のそれに比べて高いことと関係がある可能性を示唆しているかもしれない。

上級医師の勤務年数が 20 年以上の場合、SMR は増加傾向を示す。再教育は重要であろう。

わが国の超低出生体重児の出生数は 3,150 (平成 21 年)であり、毎年の COPD リスク者数は約 500 人で、41 歳~90 歳の超低出生体重児リスク者推計約 25,000 人に達すると予想される。拘束性と混合性障害の者を加えた総数

は約 60,000 人と予想される。新生児期に慢性肺疾患と診断された超低出生体重児は成人後の閉塞性肺機能障害を発症している可能性が高い。対象者に適切な呼吸器検診を実施し、必要な指導と治療を行うことが早急に望まれる。

## F. 研究成果

### 論文

1. 藤村 正哲. 子宮内炎症と早産児の慢性肺疾患. 日本未熟児新生児学会雑誌 2015 (in press)
2. 藤村 正哲. 新生児慢性肺疾患、定義・歴史. 周産期医学 2014;44:993-1002
3. 藤村 正哲. ネットワーク研究の意義と新生児臨床研究ネットワーク NRN(Neonatal Research Network)の活動。周産期医学 2013;43:557-564
4. 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
5. 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.
6. 楠田 聡、藤村 正哲、渡辺 博. 新生児関連疾患がわが国の幼児死亡に与える影響 . 日本小児科学会雑誌 2013;117:1267-1272
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 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. 渡辺 博、山中 龍宏、藤村 正哲 . WHO データベースによる2000年から2005年における1～4歳死亡率の先進14か国の国際比較 . 日本小児科学会雑誌 2011;115:1926-1931.
16. 藤村 正哲. 私のモチベーション。Fetal

and Neonatal Medicine 2011;3:140-143

#### 学会発表

- 1 . Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Sex Mediated Morbidities Interaction for Death or Neurodevelopmental Impairments in Infants Born at 22-27 Gestational Weeks in NRN Japan: A Mediation Analysis. 2014 PAS Annual Meeting, May 2014 Vancouver
- 2 . Fujimura M, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S. The larger risk of poor cognitive function than that of CP with smaller gestation of preterm birth <29 weeks. 2013 PAS Annual Meeting, May 4 - 7 ~ Washington, DC.
- 3 . 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
- 4 . 藤村正哲. 周生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
- 5 . Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care in Japan. Neonatal Forum, 1<sup>st</sup> Oriental Congress of Pediatrics. October 2011 Shanghai. Invited lecture
- 6 . Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care and Japanese neonatal research network. Annual Autumn Meeting of Korean Society of Perinatology. November 2011 Seoul. Invited lecture
- 7 . 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

- 8 . 藤村 正哲. 新生児集中治療の質と評価を考える. 第55回日本未熟児新生児学会. 特別講演 2010年 神戸
- 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 2011 年 11 月 東京
- 10 . 藤村 正哲. 子宮内炎症と早産児の慢性肺疾患. 第59回日本未熟児新生児学会. 教育講演 2014年11月、松山。

#### 講演

- 1 . 藤村 正哲. 子どもの療養環境の改善 これからの小児医療関係者にできることー. 文部科学省 平成 25 年度周産期医療環境整備事業 富山大学付属病院周産期母子センター新生児部門 2013年6月 富山
- 2 . 藤村 正哲. 新生児の予後改善に果たす医療ネットワークと新生児データベースの役割～森から木をみる方法～. 第三回周産期研修会、周南産婦人科医会・周南小児科医会合同研修会. 2013年7月 徳山市
- 3 . 藤村 正哲. 極低出生体重児の長期発達予後. 第39回宮城県周産期医療懇話会、第11回宮城県委託周産期医療研修会 2011年 仙台
- 4 . 藤村 正哲. 医療と子どもの人権. 第54回日弁連人権擁護大会プレシンポジウム「医療を受ける子どもの人権」パネルディスカッション. 2011年5月 大阪
- 5 . Masanori Fujimura. Quality improvement of tertiary neonatal care and Japanese neonatal research network. 20<sup>th</sup> Anniversary Conference of Taiwan Premature Foundation. July 2011 Taipei.

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\(neonatal research network\)](#)

[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>

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）**

産科データ作成と入力

研究分担者：松田義雄 国際医療福祉大学病院 教授

研究協力者：大槻克文 昭和大学江東豊洲病院 准教授

佐藤昌司 大分県立病院周産期医療センター 所長

太田 創 昭和大学江東豊洲病院 助教

研究要旨

平成 24 年 2 月 12 日より「周産期医療の質と安全の向上のための研究」が実質上開始され、40 施設で症例の登録が開始された。本分担研究班では大きく二つの研究を実施した。本邦においてコントロール症例（正常例）を含む唯一の多施設参加データベースであり、本研究でも使用し、かつ周産期領域における各種の研究ソースとしての利用価値が高いと考えられる日本産科婦人科学会周産期登録データベースのさまざまな問題点を明らかにすること。実際のデータベース入力フォームを用いて、平成 24 年 2 月 12 日から 25 年 10 月 31 日までに出生した 1500g 以下の児について産科側からの母体データならびに新生児の短期予後データの収集を行うこと。本研究は NICU 施設ごとの介入試験であり、産科側のデータ解析は主研究終了後とされている。そのため、本分担研究では提出された産科側のデータを、最終的には新生児側で回収したデータとマッチングを行う必要があるため、回収状況の現状把握を行うこととした。

産科側から提出された症例数は 2461 例（回答施設 38 施設）同時期に新生児側で登録された症例数は 3333 症例（34 施設）であり、提出された症例数において、産科側と小児科側で大きな乖離が認められた。施設毎で検討しても、産科側と小児科側での乖離がある施設とない施設がみられた。

児の長期予後を含む詳細な検討のためにも、産科側データと小児科側データとのマッチングは必須である。今後、本研究のような全国的な調査を行うためには母児データがリンクしている周産期全体でのデータベース構築が必須であることがクローズアップされた。

A. 研究の目的

わが国の周産期医療は、昼夜を問わず医療関係者の努力により、四半世紀近くの長きにわたって、世界最高のレベルを維持している。この背

景には、ME 機器の発達や NICU の充実、母体搬送の浸透などの要因が挙げられる。人口 100 万・出生 1 万を一つの周産期医療圏と設定し、周産期医療の整備を行う計画は、平成 9 年から始まり、ようやく平成 24 年になって全都道府

県に総合周産期母子医療センターが設置されるに至った。

わが国における周産期医療を考える際に、海外と大きく違っている点が多々あることは周知の事実である。すなわち、一つの病院で年間 10,000 以上の多数の分娩を取り扱っている欧米と違って、わが国では診療所での分娩が半数を占め、基幹施設においてさえも 2,000 に足りない施設が大多数である。地域性を考慮した結果、全国では約 380 に及ぶ総合母子周産期医療センター・地域母子総合医療センターが設置されているが、施設間で治療方針にバリエーションがあることは容易に推察できる。折しも、ガイドライン作りが精力的に行われていて、我々の領域においても日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の編による「産婦人科診療ガイドライン産科編 2008, 2011, 2014」と刊行され、一次・二次医療施設における治療や管理の標準化には役立っている。1-3)しかしながら、高度な周産期医療を提供している周産期医療センターにおける標準化までには至っていない。

現在、我が国の周産期医療が抱えている問題は多岐にわたり、人材育成やチーム医療・地域連携の充実、フォローアップを含めた医療組織体制の構築などの整備は急務の課題である。2003 年より構築された「NICU の総合周産期母子医療センターネットワークデータベース (NRN-DB)」によると、児の重症度を調整しても死亡退院率を指標とする極低出生体重児の治療成績と治療内容に大きな施設間差が存在することが明らかとなった。4) また、施設の医療水準の差は入院したハイリスク児の重症度および診療内容を調整してもなお存在することが解析により明らかとなり、それらは診療内容だけではなく、診療資源、医療組織体制等も影響していることが推測された。以上のような経緯により、施設格差を是正することで日本全体の周産期医療の質向上が得られるのではないかと考え、本研究の主体であるクラスター

ランダム化比較試験が開始された。

その際、分娩までの産科データも詳細に入力されていれば、産科医療と周産期医療の究極的な目標である「後遺症なき生存」との関連が明らかになり、今後の産科医療の発展に益するところは大きい。現在、二次、三次施設を中心とした、日本産科婦人科学会周産期委員会が作成している周産期データベース(JSOG-DB)が登録され、運用されているが、本研究の目的に合致するものではなく、改善の余地がある。

このような背景から、介入試験の際の産科 DB の 100%入力に向けて、新生児データベース (NRN-DB) とは別に産科 DB の内容と登録参加施設の拡充を図ること、NRN-DB と産科 DB の連結化を行うことは急務である。研究参加を表明した施設では NRN-DB が既に存在するか、ないしはデータの抽出が可能となっている施設が多いが、一方で、産科側では先述の JSOG-DB 登録に参加していない施設が多数存在する。われわれは、これら産科施設の担当者に働きかけ、上記データベースへの登録参加を働きかけ、データの入力を行っていただくこととした。

以上の準備段階を踏まえて、平成24年2月12日より「周産期医療の質と安全の向上のための研究」が実質上開始され、症例の登録が開始された。本研究はNICU施設ごとの介入試験であり、産科側のデータ解析は主研究終了後とされている。そのため、本分担研究では提出された産科側のデータを、最終的には新生児側で回収したデータとマッチングを行う必要があるため、回収状況の現状把握を行うこととした。

## B. 研究方法

### 1 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の解明

<はじめに>

日本産科婦人科学会周産期登録データベース(以下、日産婦 DB)は、1975 年に周産期死亡登録事業として始まり、2001 年から登録対象を全出産例に拡大して現在に至る登録事業である。死亡登録の目的が死亡背景および原因の調査であったのに対し、現在の JSOG-DB の対象は一次～三次施設を含む参加希望施設とし、ハイリスク胎児・新生児予後、母体疾患別の罹病率を集計するとともに、DB 内にコントロール症例(正常例)を含むことから各種の case-control 研究や case-cohort 研究のソースとしても利用されている。

日産婦 DB の歴史、現状および将来へ向けての問題点について述べてみたい。

#### <日産婦 DB の歴史>

##### 1 .周産期管理登録委員会事業(1975 年～2000 年)

日産婦 DB は、1975 年(昭和 50 年)に日本産科婦人科学会が「周産期管理登録委員会(委員長:坂元正一先生、副委員長:前田一雄先生)を設置し、当時はまだ普及して間もない「周産期」の概念のもと、事業の一環として周産期死亡例の年次登録業務が開始されたことに始まる。集計項目は死産数、早期新生児死亡数ならびに 17 主要臨床死因分類の体重群別および妊娠 28 週未満・以降の症例数の集計であった(表 1)。初年度は全国の主な大学病院、国立病院および赤十字病院の計 129 施設が参加し、以後 2000 年(平成 12 年)に至るまで対象施設における周産期死亡例の実数報告が行われた。

##### 2 .全出産登録(2001 年～現在)

周産期医療の発展・充実に背景として、周産期領域の関心が児の生死から児の罹病あるいは intact survival へ向けての方策へと変化してきた。このような時代的背景から、2001 年(平成 13 年)に日本産科婦人科学会周産期委員会「新周産期登録システム検討小委員会」(委員長:中野仁雄先生、小委員長:千葉喜英先生)

の新規事業として、それまでの周産期死亡登録のみならず、参加施設における妊娠 22 週以降の全出産例を対象として登録を開始した。さらに、本登録項目に胎児治療調査(日本周産期学会事業から移管)を内含させ、入力はそれまでの紙ベースから、各施設が入力したデータベースを送付し、委員会が修正作業および集計を行う方式に変更した。

全出産登録への変更の目的は、本 DB を疾患群の予後調査へと拡充して新生児側のフォローアップデータと連携を図るうえで、死亡例のみのデータ蓄積に加えて生産新生児の臨床背景調査が不可欠と考えられたこと、ならびにハイリスク妊娠・胎児の背景因子の解析にあたってコントロール群たる正常例の登録集計を併行させる必要があったためである。この目的に沿って、DB 情報には生産登録に際しての母体背景疾患の詳細入力項目、母体搬送の背景、出産時の母体・新生児情報および母体・新生児の短期予後調査項目を設けた(図 1)。また、個人情報秘守に関しては、各施設からのデータ送付にあたり個人 ID 情報を消去し整理番号のみで識別する連結可能匿名化処理を行った。その結果、2001 年は 116 施設に参加いただき、計 51,650 例の登録がなされた。以後改良を加えて、誤入力や入力漏れを自動チェックするプログラムを追加したスタイルを用いて現在に至っている(図 2)。また、2011 年以降は本 DB 管理を周産期委員会(周産期委員長)から、腫瘍関連 DB および生殖内分泌関連 DB とともに情報管理委員会(情報管理委員長)のもとに移行した。

##### 2 産科側データの収集と小児科側で把握している症例数のマッチング

本解析の対象:

平成 24 年 2 月 12 日より平成 26 年 2 月 28 日までに出産した 1500g 以下の新生児の母体情報

を対象とした。

対象施設数：40 施設

産科側施設より提出された症例数：2461 例（38 施設）

新生児側より提出された症例数（同意取得済み）：3333 例（34 施設）

以上より、対象とした母集団は比較的大きかったが、今回の解析においては、今後のデータ集積と解析のための基礎資料として用いるにとどめた。

次に施設ごとに産科より提出された症例数と小児科側で把握している症例数のマッチングを行い、両者の症例数の乖離の有無について施設ごとに確認した。

## C. 研究結果

### 1 日本産科婦人科学会周産期登録データベース(JSOG-DB)の現状と問題点の解明

< JSOG-DB の現状 >

#### 1 . 登録データ数と年次報告

現在までに 2001～2012 年の計 910,885 データが登録されている。周産期死亡数は 11,755 例で、登録データ数は本邦における当該年全出産数の約 7% (910,885/13,173,284) であるのに対し、周産期死亡数は当該年の 19% (11,755/61636) にあたり、本登録への参加施設がハイリスク妊娠分娩例を多く取り扱う高次病院が主体であることを示している。2008 年以降、登録施設数は漸増しており、2008 年 118 施設、2010 年 139 施設に続いて 2012 年は 253 施設とこれまでで最も多い参加施設数が得られ、登録数は本邦における全出産数の 7.6% と過去最多であった。2012 年現在、参加施設の約 80% (206/253) が総合・地域周産期

センターである。各年毎の集計結果は日産婦誌に全体統計、主要臨床死因別統計および施設別統計として報告している。

#### 2 . 倫理面、データ保守ならびに利用

本 DB はこれまで‘集計目的’であり‘匿名化できている’との位置づけから、疫学研究としての倫理審査を受けることなく運用されてきた。そのため実際には、「登録施設から患者さんへのお知らせ」の例文を JSOG-DB 配布時に委員会から各施設に送付し、倫理面の対応は各医療機関の自主的対応に委ねてきたのが実情である。しかしながら現在、学会として明確な倫理面への対応を要求されており、日本産科婦人科学会倫理委員会に本 DB に関する倫理的承認を申請した。現在では学会に設置されている情報管理委員会の下に置かれている。データ利用の要請があれば周産期委員長の許可のもとで適宜対応しているが、全出産例の個票が集まる国内 DB は JSOG-DB のみであること、また本 DB は日本産科婦人科学会員であれば周産期委員会委員長に使用許可を得ることにより使用できることを背景に、会員による学会発表および論文執筆目的で 2013 年 3 月までに 72 件の利用申請がなされており、周産期領域における疫学的、医学的、臨床的研究のソース提供としての役割は果たせていると思われる（表 2）。

#### 2 産科側データの収集と小児科側で把握している症例数のマッチング

図 3 に今回産科側で得られた施設ごとの症例登録数の結果を示す。産科側から提出された症例数は 2461 例（38 施設）、同時期に新生児側で登録された症例数は 3333 症例（34 施設）であり、提出された症例数において、産科側と小児科側での乖離が認められた。つまり、産科側の登録施設より提出された症例数 2461 例と、

小児科側が把握している(登録されている)症例数 3333 例との間に、おおよそ 900 例の開きが認められた。

「小児科側症例数 > 産科側症例数」の施設(31 施設/40 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、「小児科側症例数 < 産科側症例数」の施設(9 施設/40 施設)では小児科の登録症例数が産科側の提出症例数の三分の一以下である施設も見受けられた。

#### D. 考察

##### 1 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の解明

###### < 日産婦 DB の問題点 >

今後解決あるいは改善すべき問題点としては次のようなものが挙げられる。

###### 1 . 参加施設へのインセンティブ

多忙な中で入力していただいている登録施設に対して何らかのインセンティブは必須である。これに対して、日本周産期・新生児医学会の施設認定の際、JSOG-DB 登録施設に対して加点することにより、同学会の業務とのリンクおよび基幹施設への昇格などのインセンティブを図っている。

###### 2 . DB 内容の整理・改変と固有 DB とのリンク

多くの施設は独自の DB あるいは電子カルテシステムを有している。一方、JSOG-DB では、必須項目では入力者に対して負荷感を与えない程度の項目数に押さえているものの、内部には児のフォローアップ、助産録への応用、患者サマリ - などに応用できる DB 項目と画面をすでに内含し、今後、上記インセンティブのもとで想定される登録施設数の増加にある程度対応できる環境は準備されている。今後、JSOG-DB と各施設 DB 間の橋渡しを考慮することがますます重要となるが、それには内容だ

けでなくハード面やプログラム上のハードルが解決されない限り、「情報管理が進んだ病院ほど参加できない」事態が生じる。

##### 2 産科側データの収集と小児科側で把握している症例数のマッチング

平成 24 年 2 月 12 日より「周産期医療の質と安全の向上のための研究」が実質上開始され、症例の登録が開始された。本研究は NICU 施設ごとの介入試験であり、産科側のデータ解析は主研究終了後とされている。そのため、本分担研究では提出された産科側のデータを、最終的には新生児側で回収したデータとマッチングを行う必要があるため、回収状況の現状把握を行うこととした。その結果、産科側からの症例数は 2461 例、小児科側からの症例数は 3333 例であり、おおよそ 900 例の開きが認められた。

両者間でこれほど大きい乖離となった背景として、いくつかの要因が考えられる。すなわち、施設内での産科担当者と新生児科担当者間での連絡不足、データ入力のタイミングの遅れ、そして、データ入力者の意欲などである。

新生児側のデータ入力が先行したが、該当施設の産科担当者には、「本研究における産科データ入力の重要性」を伝える目的で、事務局、分担研究者、研究協力者が様々な手段を用いて各施設担当者にデータ提出促進のために、幾度となく説明会を開催したものの、十分な効果は得られなかった。

産科側の症例情報提出用のチェックリスト(産科入力画面)を示す(図 4)。JSOG-DB(2013 年改訂)と同一のものであり、入力自体では時間ならびに労力は要しないと推察される。但し、日常の多忙な診療の合間で入力を定期的に行うことに注意を払うことはかなり難しい。本研究に限らず現状の方法では 100% の症例一致を望むことは到底不可能であり、データ構築方法を行政または学会主導で行うこ

とが急務であると思われた。例えば、医療クラークの配置などを行うことによる医師本来の業務以外を行う人員の確保が急務であろう。実際、医療クラークがいる施設や入力システムが確率している施設からの提出率は高い印象があった。

## E. 結論

### 1 日本産科婦人科学会周産期登録データベース JSOG-DB の現状と問題点の解明

上述した倫理的位置づけ、学会としてのデータ保存・保守システム、登録施設の質的基準が無いこと、新生児側の既存 DB とのリンクなど、DB 登録普及にあたってはまだ多くの問題点があり、学会として、あるいは学会横断的に公的 DB としての位置づけを考える時期に来ている。

### 2 産科側データの収集と小児科側で把握している症例数のマッチング

平成 24 年 2 月 12 日より「周産期医療の質と安全の向上のための研究」が実質上開始され、症例の登録が開始された。本研究は NICU 施設ごとの介入試験であり、産科側のデータ解析は主研究終了後とされている。そのため、本分担研究では提出された産科側のデータを、最終的には新生児側で回収したデータとマッチングを行う必要があるため、回収状況の現状把握を行うこととした。その結果、産科側の登録施設より提出された症例数は 2461 例、今回の期間で小児科側で把握している（登録されている）症例数は 3333 例であり、おおよそ 900 例の開きが認められた。

児の長期予後を含む児の詳細な検討のためにも、次年度以降は症例数の増加とマッチングを早急に行う必要性が再びクローズアップされた。

## 参考文献

1. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 産科編2008、日本産科婦人科学会事務局、東京 2008
2. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011、日本産科婦人科学会事務局、東京 2011
3. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 産科編 2014、日本産科婦人科学会事務局、東京 2014
4. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, Ichiba H, Matsunami K, Nishida H; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:e1130-8

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

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, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013: Development of Perinatal Emergency Care Systems and Suggestions JOGR 2014;40:335
4. Tokunaka M, Hasegawa J, Oba T, Nakamura M, Matsuoka R, Ichizuka K, Otsuki K, Okai T, Sekizawa A Decidual polyps are associated with preterm delivery in cases of attempted uterine cervical polypectomy during the first and second trimester.. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jul 30:1-3.
5. Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, Cho K, Otsuki K, Ibara S, Terui K, Masumoto K, Murakoshi T, Nakai A, Tanaka M, Nakamura T Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan.; Executive Committee, Symposium on Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. Pediatr Int. 2014 Apr;56(2):215-21.
6. Otsuki K, Tokunaka M, Oba T, Nakamura M, Shirato N, Okai T Administration of oral and vaginal prebiotic lactoferrin for a woman with a refractory vaginitis recurring preterm delivery: appearance of lactobacillus in vaginal flora followed by term delivery.. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Feb;40(2):583-5.
7. Yoshio Matsuda, Masaki Ogawa, Jun Konno. Prognosis of the babies born from placental abruption - Difference between intrauterine fetal death and live-born infants – Gynecol Obstet (Sunnyvale) 2013 3:191 doi:10.4172/2161-0932.1000191
8. Yoshio Matsuda, Masaki Ogawa, Jun Konno, Minoru Mitani, Hideo Matsui. Prediction of fetal acidemia in placental abruption BMC Pregnancy and Childbirth.2013, 13:156. DOI: 10.1186/10.1186/1471-2393-13-156
9. Misato Terada, Yoshio Matsuda, Masaki Ogawa, Hideo Matsui, and Shoji Satoh. Effects of Maternal Factors on Birth Weight in Japan Journal of Pregnancy, vol. 2013, Article ID 172395, 5 s, 2013. doi:10.1155/2013/172395.
10. Etsuko Shimada, Masaki Ogawa, Yoshio Matsuda, Minoru Mitani, Hideo Matsui Umbilical artery pH may be a possible confounder for neonatal adverse outcomes in preterm infants exposed to antenatal magnesium. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 26(3):270-274, 2013
11. Akizawa Y, Kanno H, Kawamichi Y, Matsuda Y, Ohta H, Fujii H, Matsui H, Saito K Enhanced expression of myogenic differentiation factors and skeletal muscle proteins in human amnion-derived cells via the forced expression of MYOD1 Brain & Development 2013;35:349-355
12. Shiozaki A, Matsuda M, Satoh S, Saito S: Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. JOGR 39:492-499, 2013.

13. 松田義雄、大槻克文、佐藤昌司 産科データ作成と入力 厚生労働科学研究費補助金「周産期医療の質と安全の向上のための研究」平成25年度 総括・分担報告書(研究代表者 楠田 聡) 71-81
14. 松田義雄、川口晴菜、小川正樹 妊婦健診における情報収集と利活用に関する研究「健やか親子21」の最終評価・課題分析及び次期国民健康運動の推進に関する研究 平成25年度厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 妊婦健診における情報収集と利活用に関する研究(研究代表者 山縣然太郎) 508-519
15. 松田義雄 周産期の臨床研究をいかに進めていくかー常位胎盤早期剥離の解析を中心にー 日本周産期・新生児医学会雑誌 2014 ; 50 : 1208-1211
16. 松田義雄 妊婦とtoxic shock syndrome周産期感染症2014 周産期医学 2014 ; 44巻増刊号 : 135-139
17. 小川正樹、松田義雄 管理法はどう変わったか? : 温故知新 産科編 出生前ステロイド投与の変遷 周産期医学 2014 ; 44 : 327-330
18. 大槻 克文. 妊娠後半期における妊娠維持機構とその破綻 日産婦データベースを用いた因子解析と多施設共同RCTに基づく背景別早産予防対策. 日本産科婦人科学会雑誌 66, 2499-2511(2014)
19. 大槻 克文. 【感染症診療update】 (II章)主要な臓器感染症 産科感染症 絨毛膜羊膜炎. 日本医師会雑誌 143, S236-S239(2014)
20. 大槻 克文, 神保 正利, 太田 創.【管理法はどう変わったか?:温故知新 産科編】 頸管無力症 . 周産期医学 44 巻 3 号 Page331-336(2014.03)
21. 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美.【ルチーンケアの根拠を答えられますか?ふりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 前期破水で内診してはいけないのはなぜですか. 太田 創(昭和大学病院 総合周産期母子医療センター産科部門), ペリネイタルケア 33 巻 3 号 Page246-248(2014.03)
22. 太田 創, 大場 智洋, 大槻 克文, 徳中 真由美.【ルチーンケアの根拠を答えられますか?ふりかえりの助産業務と「なぜ?」「どうして?」エビデンス】 切迫早産で安静の指示が出るのはなぜですか.ペリネイタルケア33巻3号 Page241-245(2014.03)
23. 宮上 哲, 大槻 克文.【読み方がわかる!説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーもCTGも】 (第8章)ケーススタディ 検査はこう活用しよう! 妊婦が羊水流出感を自覚した. ペリネイタルケア2014新春増刊 Page277-281(2014.01)
24. 奥山 亜由美, 大槻 克文.【読み方がわかる!説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーもCTGも】 (第6章)分娩時に必要な検査を理解しよう! Bishopスコア. ペリネイタルケア 2014 新春増刊 Page208-211(2014.01)

25. 秋野 亮介, 大槻 克文.読み方がわかる!説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーもCTGも】(第4章)特別なニードがある場合の検査を理解しよう! 早産マーカー.ペリネイタルケア2014新春増刊 Page193-195(2014.01)
26. 太田 創, 大場 智洋, 徳中 真由美, 大槻 克文.【読み方がわかる!説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーもCTGも】(第2章)超音波検査を理解しよう! 子宮頸管長・内子宮口の形態.ペリネイタルケア2014新春増刊 Page110-116(2014.01)
27. 折坂 勝, 大槻 克文.【読み方がわかる!説明できる!産科の臨床検査ディクショナリー これさえあれば妊婦健診で困らない! エコーもCTGも】(第1章)妊娠中の基本検査を理解しよう! 細菌関連検査 膣分泌物培養検査.ペリネイタルケア2014新春増刊 Page060-063(2014.01)
28. 小出 容子, 大槻 克文, 山本 松男, 関沢 明彦.【新たな早産予防戦略】 歯周病と早産.産科と婦人科 81 巻 1 号 Page51-54(2014.01)
29. 大槻 克文.【新たな早産予防戦略】 頸管長と早産.産科と婦人科 81 巻 1 号 Page39-45(2014.01)
30. 松田義雄 産科データ作成と入力 厚生労働科学研究費補助金「周産期医療の質と安全の向上のための研究」平成24年度 総括・分担報告書(研究代表者 楠田 聡) 25-86
31. 松田義雄、平田修司 市町村におけるハイリスク妊産婦・新生児の情報把握の現状と医療機関の連携 平成24年度厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 母子保健事業の効果的実施のための妊婦健診、乳幼児健診データの利活用に関する研究(研究代表者 山縣 然太郎) 136-140
32. 松田義雄、板倉敦夫 埼玉県における妊婦健診受診票を活用した母子保健の取り組み 平成24年度厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 母子保健事業の効果的実施のための妊婦健診、乳幼児健診データの利活用に関する研究(研究代表者 山縣 然太郎) 132-135
33. 松田義雄、板倉敦夫、平田修司、小川正樹 ハイリスク母児(要支援家庭)への早期介入を目的とした妊娠中データベースの利活用に関する研究 平成24年度厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 母子保健事業の効果的実施のための妊婦健診、乳幼児健診データの利活用に関する研究(研究代表者 山縣 然太郎) 121-131
34. 松田義雄、三谷 穰 臨床研究から実地臨床へ前期破水管理の変遷を通じて 周産期医学 2013 ; 43 ( 10 ) : 1199-1205
35. 松田義雄 脳性麻痺 発症防止への挑戦 脳性麻痺発症率提言への戦略 常位胎盤早期剥離 臨床婦人科産科 2013 ; 67 ( 9 ) : 906-911
36. 松田義雄 日本産婦人科医会共同プロゲ

- ラム 産科医療補償制度：事例から見た脳性まひ発症の原因と予防対策（４）常位胎盤早期剥離による脳性まひ 日産婦誌 2013；65（10）：N-225-230
37. 松田義雄 日経メディカル 出生時に仮死の認められなかった脳性麻痺児について 小児科診療UP-to-DATE ラジオNIKKEI放送内容集 vol.3 2013
38. 松田義雄 産科医療補償制度 原因分析委員会からの報告「出生時に、low pH, low Apgarではなかった脳性麻痺児の検討 第31回周産期学シンポジウム抄録集 成熟児のasphyxiaとcerebral palsy メジカルビュー社、東京 15-22,2013
39. 松田義雄 新しい妊婦健診体制構築に向けて 京都母性衛生学会誌 2013；21（1）：2-6
40. 松田義雄、川道弥生、林 邦彦 高年妊娠・若年妊娠 妊娠年齢をめぐる諸問題-日産婦周産期登録データベースでみる高年・若年妊娠の分娩統計結果 周産期医学 2013；43（7）：833-836
41. 三谷穰、松田義雄 常位胎盤早期剥離の病態と管理 疫学 最近の動向を含めて 周産期医学 2013；43（4）：413-418
42. 三谷穰、松田義雄 常位胎盤早期剥離の病態と管理 児の予後 周産期医学 2013；43（4）：517-520
43. 佐藤昌司：周産期領域におけるデータベースの構築：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. Fetal & Neonatal Medicine 5:14-18,2013.
44. 佐藤昌司：日本産科婦人科学会周産期登録データベース：現状と問題点 周産期医学 43:1221-1225,2013.
45. 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、斎藤滋：データベース：利用の実例 - 妊娠高血圧症候群 周産期医学 43:1235-1239,2013.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）**

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  
（特に出生前ステロイドの有無に関して）

研究分担者

池田智明 （三重大学医学部産婦人科学講座 教授）

研究協力者

石川浩史 （神奈川県立こども医療センター 産婦人科 部長）

林 和俊 （高知医療センター 産婦人科産科科長兼母性診療部長）

甲斐明彦 （愛染橋病院 新生児科 医長）

石川 薫 （鈴鹿医療科学大学教授）

宮崎 顕 （名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター産婦人科 医長）

宮本恵宏 （国立循環器病研究センター 予防健診部 部長）

西村邦宏 （国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部 室長）

村林奈緒 （三重大学産科婦人科助教）

研究要旨：34 週未満の早産症例に対する出生前母体ステロイド投与（antenatal steroids, 以下 AS）の有効性は確立され保険適応ともなっているが、絨毛膜羊膜炎（CAM）、small-for-gestational age(SGA)・多胎症例についての適応は明らかにされていない。このため、当研究班は、CAM 症例、SGA 症例、多胎症例に対し AS の新生児の予後への影響を検討し、適応を明らかにすることを目的とした。この結果、絨毛膜羊膜炎・双胎に対して AS は有効であった。これに対し、SGA 症例に対しての有効性は明らかでなかった。多胎症例は、胎児数が増えるほど効果が減弱する傾向があった。

A．研究目的

出生前経母体ステロイド投与（antenatal steroids, 以下 AS）が新生児予後に及ぼす影響について、周産期母子医療センターネットワークデータベースを用いて、1,500g 未満の早期産児を対象に検討した。また、絨毛膜羊膜炎、small-for-gestational age (SGA)・多胎症例に対する影響について、個別に検討を行った。

B．研究方法

本邦の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

1,500g 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た。これは本邦における極低出生体重児の 50%以上をカバーするデータである。SGA の診断としては、2010 年に示された日本小児科学会板橋班「在胎期間別出生時体格標準値」に基づいた。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。

（倫理面への配慮）

データベースに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。すなわち、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ている。

### C . 研究結果

- ◆ データベースに登録された 10,394 人のうち、多胎・34 週以上、週数不明、大奇形、新生児搬送症例を除いた SGA 症例を対象とした。NICU 退院時を短期予後とし、1,929 人が対象となった。長期予後は 3 歳時点とし、949 人が対象となった。
- ◆ 短期予後について  
AS 投与群は 719 人、AS 非投与群は 1,210 人であった。母体背景として、前期破水の割合(AS(+ )群 vs AS(- )群: 17.2% vs 9.8%,  $p < 0.0001$ ) および帝王切開率(AS(+ )群 vs AS(- )群: 91.9% vs 87.4%,  $p < 0.0018$ ) は AS 群で有意に高かった。分娩週数は AS 群で有意に早く(AS(+ )群 vs AS(- )群:  $29.1 \pm 2.6$  週 vs  $29.7 \pm 2.7$  週,  $p < 0.0001$ ) 出生時体重は AS 群で有意に軽かった(AS(+ )群 vs AS(- )群:  $886 \pm 298$ g vs  $959 \pm 313$ g,  $p < 0.0001$ )。多変量解析を行った結果、新生児死亡率(Odds ratio 0.73,  $p = 0.22$ )、呼吸窮迫症候群 RDS (Odds ratio 1.10,  $p = 0.48$ )、脳出血 (Odds ratio 0.79,  $p = 0.28$ )、慢性肺疾患(Odds ratio 1.18,  $p = 0.29$ )、敗血症 (Odds ratio 0.95,  $p = 0.84$ ) であり、AS による有意な変化は認められなかった。
- ◆ 3 歳児予後について  
AS 群は 344 人、非投与群は 665 人であっ

た。母体背景について、母体年齢、糖尿病の割合、NRFS の割合、帝王切開率は両群間で差は認められなかった。前期破水

は AS 群で有意に多く(AS(+ )群 vs AS(- )群: 19.5% vs 9.1%,  $p < 0.0001$ ) 分娩週数は AS 群で有意に早く(AS(+ )群 vs AS(- )群:  $28.7 \pm 2.7$  週 vs  $29.2 \pm 2.8$  週,  $p < 0.0025$ ) 出生時体重は AS 群で有意に軽かった(AS(+ )群 vs AS(- )群:  $829 \pm 294$ g vs  $900 \pm 320$ g,  $p < 0.0005$ )。多変量解析の結果、死亡率(Odds ratio 0.69,  $p = 0.17$ )、神経発達障害(Odds ratio 1.03,  $p = 0.90$ )、脳性麻痺(Odds ratio 1.12,  $p = 0.82$ )、DQ<70(Odds ratio 1.08,  $p = 0.78$ )、聴覚障害(Odds ratio -,  $p = 0.08$ )、視覚障害(Odds ratio 1.03,  $p = 0.99$ )、死亡率および神経発達障害(Odds ratio 0.83,  $p = 0.39$ ) であり、両群間で有意差は認められなかった。

### < 絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis: CAM) 症例について >

本邦における妊娠 22 週から 34 週未満の組織学的絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡率 0.50 (95% CI 0.38-0.68)、新生児痙攣 0.65 (95% CI 0.44-0.95)、IVH 0.72 (95% CI 0.58-0.89)、RDS 0.72 (95% CI 0.60-0.85)、新生児敗血症 0.72 (95% CI 0.56-0.93) であった。

### < 多胎症例について >

AS は NICU 入院中死亡 RR 0.73 (95% CI 0.55-0.97)、重症脳室内出血(重症 IVH) RR 0.57 (95% CI 0.38-0.85) を有意に減少させた。RDS については、今回の結果からは有効性は示されなかった。また、長期予後に関しても多胎の 3 歳で

の死亡 RR 0.69(95%CI 0.52-0.91)を有意に減少させ、脳性麻痺や精神発達遅滞などの後遺症を増やすことはなかった。

#### D . 考察

以上の結果を踏まえ、当班ではガイドライン形式の CQ を作成した。

### 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(エビデンスレベル 2b)。
- 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。

#### 解説

出生前母体ステロイド投与は、早産領域において数少ない、有用性が高いことがエビデンスで示されている介入である。しかしながらいくつかのサブグループでは効果が限定的であることが知られている。CAM、多胎、そして胎児発育不全 (FGR) の場合である。

FGR に対する出生前母体ステロイド投与の有用性については、以前より相反する結果が示されている。「The Vermont Oxford Network」の大規模な後方視的検討では、在胎 25 週から 30 週の新生児において、RDS、IVH および周産期死亡の頻度は出生前母体ステロイド投与群で減少しており、この効果は正常発育児でも SGA でも同様であった<sup>1)</sup>。一方、別の後方視的研究では、SGA の場合に出生前母体ステロイド投与がほとんど効果を上げていないことを示している<sup>2)</sup>。また別の長期的な検討では、SGA 児の修正 2 歳の障害なき生存率は出生前母体

ステロイド投与群の方が良好であるが、身体発育には負の影響があったとしている<sup>3)</sup>。

このように SGA 児、すなわち胎児期に FGR であったことが推定される児において出生前母体ステロイド投与が効果を上げにくい理由としては、FGR においてはすでにコルチゾールレベルが高い可能性<sup>4)</sup>、FGR では肺のサーファクタント分泌に関するステロイドへの反応性が低い可能性<sup>5)</sup>などが示唆されている。

今回、周産期医療の質と安全の向上のための研究「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(特に出生前ステロイドの有無に関して)」において、2003 年から 2007 年の間に新生児臨床研究ネットワークデータベースに登録された 1,500g 以下の新生児 10,394 例のうち、単胎、在胎 22 週以上 34 週未満、先天異常なし、院内出生の条件を満たした SGA 児(日本小児科学会板橋班『在胎期間別出生時体格標準値』10 パーセントイル未満)を対象として、ANS 群と非 ANS 群の間で、短期予後および長期予後を多変量解析で比較した。

短期予後解析が可能であった SGA 児 1,929 例のうち、ANS は 719 例 (37%) で行われていた。ANS 群では NICU 入院中の死亡(Adjusted OR 0.73, 95%CI 0.45-1.20, p=0.22) および脳室周囲白質軟化症 (Adjusted OR 0.44, 95%CI 0.17-1.03, p=0.06) が少ない傾向を認めたが有意ではなかった。長期予後解析が可能であった SGA 児 949 例のうち、ANS は 344 例 (36%) で行われていた。3 歳未満の死亡 (Adjusted OR 0.69, 95%CI 0.40-1.17, p=0.17) や各種神経学的後遺症 (Adjusted OR 1.03, 95%CI 0.62-1.70, p=0.90) の有無について、ANS 群・非 ANS 群で有意差は認めなかった。

今回の研究は、わが国の周産期センター共通の大規模データベースを使用した検討であり、またこのような規模で長期予後まで検討した

研究は少ない。本研究の結果から出生前母体ステロイド投与が FGR においては有効性が乏しいことを強く示されたと考えられる。一方で、使用したデータベースにおいて SGA の成因が分類されていないこと、施行された出生前母体ステロイド投与の方法や投与時期から分娩までの期間が不明であることなどの問題点もある。現時点で FGR に対する出生前母体ステロイド投与の有用性が明らかではないことから、今後は RCT を含むさまざまな方法で FGR に対する出生前母体ステロイド投与の有用性を検討する必要があると考えられる。

(担当 神奈川県立こども医療センター  
産婦人科 石川浩史)

### 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。

解説

周産期母子医療センターネットワーク(NRN) 共通データベースに登録された 1500g 未満の新生児のうち、板橋班「在胎期間別出生時体格標準値(2010年)に基づいて SGA と診断され、データ解析可能だったのは 5940 例。そのうち帝王切開 5333 例、経膈分娩 607 例で出生前ステロイド投与はそれぞれ 37.2%、27.7%だった。出生前ステロイド投与により、NICU 入院中の死亡は帝王切開群で有意に減少する(OR 0.75)が、経膈分娩群ではその傾向は認められなかった(表 1)。しかしながら、この結果は経膈分娩症例数が非常に少ないことが影響している可能性も考えられる。新生児合併症に対する影

響では、RDS が帝王切開群で有意に増加し、経膈分娩群で減少する傾向を認めた。その他、IVH と子宮内感染が帝王切開群で有意に減少した(表 2)。一方、出生前ステロイド投与を行っていないケースの NICU 入院中の死亡は帝王切開群で OR 0.61, P=0.051 であり、減少させる傾向を認めた。しかし、新生児合併症に影響することはなかった。

今回の統計学的検討では、帝王切開と出生前ステロイド投与に相互関係はなく、それぞれが独立した NICU での死亡を減少させる因子と考えられる。従って、出生前ステロイド投与は死亡を減少し、帝王切開の選択も死亡を減少するので、結論として両者を選択することが望ましい。

(担当 高知医療センター産婦人科  
林和俊)

### 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。

【経緯】

出生前ステロイド投与は、RDS のリスクを減らすのみでなく、2006 年のメタアナリシスではステロイド単回投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡 0.69 (95%CI 0.58-0.81)、頭蓋内

出血 (IVH) 0.54 (95%CI 0.53-0.96)、壊死性腸炎 (NEC) 0.46 (95%CI 0.29-0.74) と新生児合併症を減らす効果が期待でき<sup>1)</sup>、2009 年 11 月から本邦でもベタメサゾンの保険適応が認証された。

しかし、1994 年の NIH Consensus Panel において絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド投与は禁忌とされた経緯があり<sup>2)</sup>、多くの出生前ステロイド治療に関する研究では、絨毛膜羊膜炎合併妊婦は除外されてきた。しかし、その根拠ははっきりしておらず、わずかな小規模研究が存在するのみである。

32 週末満の早産例の約 50%に絨毛膜羊膜炎が認められ、早産の原因と考えられている<sup>3)</sup>。この傾向は分娩週数が早いほど強く、妊娠 28 週末満では 60~80%に至る<sup>4)</sup>。

【出生前ステロイド治療の児への効果】

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治療については、Beenらが 2011 年に行ったメタアナリシスでは、組織学的絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡率 0.45 (95% CI 0.30-0.68) RDS 0.53 (95% CI 0.40-0.71) IVH 0.35 (95% CI 0.18-0.66) IVH (grade3-4) 0.39 (95% CI 0.19-0.82) 動脈管開存症 (PDA) 0.56 (95% CI 0.37-0.85) であった。児の敗血症は増加しなかった<sup>5)</sup>。

本邦における妊娠 22 週から 34 週末満の組織学的絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡率 0.50 (95% CI 0.38-0.68) 新生児瘻

嚢 0.65 (95% CI 0.44-0.95) IVH 0.72 (95% CI 0.58-0.89) RDS 0.72 (95% CI 0.60-0.85) 新生児敗血症 0.72(95% CI 0.56-0.93)であった<sup>6)</sup> (表 1)。

【出生前ステロイド投与の母体への効果】

絨毛膜羊膜炎合併妊婦への出生前ステロイドに関する、母体への影響に関しては質の高い研究は見出せなかった。

前期破水に対する出生前ステロイド投与における研究では、母体死亡、絨毛膜羊膜炎、母体敗血症を増やすことはなく<sup>1, 7)</sup>、絨毛膜羊膜炎を悪化させることはない<sup>8)</sup>とする報告は存在し、母体への影響は少ないと考えられる。

前期破水妊婦に準拠し、推奨は 32 週末満とする。

【臨床的絨毛膜羊膜炎】

産婦人科診療ガイドライン産科編には、「臨床的絨毛膜羊膜炎(妊娠 26 週)と診断した場合は、陣痛発来を待機せず、24 時間以内分娩を目指した分娩誘発もしくは帝王切開を行う」と記載されている<sup>9)</sup>。

臨床的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治療については、Beenらが 2011 年に行ったメタアナリシスでは、IVH (grade3, 4) 0.29 (95% CI 0.10-0.89) 脳室周囲白質軟化症 (PVL) 0.35 (95% CI 0.14-0.85) であり、児の敗血症は増加しなかった<sup>5)</sup>。しかし、臨床的絨毛膜羊膜炎合併妊婦への出生前ステロイド投与に関して母体への影響は不明であり、推奨するだけの根拠を見出すことはできない。

表 1. CAM を伴う妊婦への AS に対する効果

	odds	95%CI	P 値
--	------	-------	-----

新生児死亡	0.50	0.37-0.68	<.001	early survival after preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 147-51
脳室内出血	0.72	0.58-0.89	0.002	5 Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJI. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. BJOG. 2011; 118: 113-122
脳室周囲白質軟化症	0.74	0.52-1.11	0.15	
呼吸窮迫症候群	0.72	0.60-0.85	<.001	
慢性肺疾患	1.05	0.84-1.31	0.66	6 Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Ikeda T, Kusuda S, Fujimura M. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. Arch Gynecol Obstet 2014; 289: 1185-1190
敗血症	0.72	0.56-0.93	0.01	
晚期循環不全	1.05	0.81-1.36	0.70	
症候性動脈管開存症	1.16	0.97-1.39	0.09	
壊死性腸炎	1.13	0.82-1.57	0.45	7 Harding JE, Pang JM, Knight DB, Lihhins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting preterm rupture of membrans. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 131-9
文献 6 より一部改変				

## Reference

- 1 Roberts D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth, Cochrane 2006
- 2 Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement. 1994; 12:1-24
- 3 Rovira et al. Impact of histological chorioamnionitis funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. Early Hum Dev 2011;87: 253-7
- 4 Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with
- 8 Ghidini A, Pezzullo JC, Sylvestre G, Lumbet A, Salafia CM.I. Antenatal corticosteroids and placental histology in preterm birth. Placenta 2001; 22: 412-7
- 9 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 監修：産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 p139-142  
(担当 名古屋第一赤十字病院産婦人科 宮崎 顕)

## CQ 多胎妊婦の切迫早産に対しての母体ステロイド投与は推奨されるか？

Answer.

妊娠 22 週以降 32 週未満早産が 1 週間以内に予想される多胎切迫早産妊婦には、ベタメタゾン 12 mg を 24 時間ごと、計 2 回、筋肉注射する。

(エビデンスレベル 2b)

#### 【経緯】

多胎妊娠では単胎妊娠に比して早産となるリスクが高いが、多胎切迫早産に対しての母体ステロイドの効果の質の高い研究による有効性は確認されていない。

2006 年の Cochrane の切迫早産に対しての母体ステロイドの効果を検討したメタアナリシスの中で、サブグループ解析として多胎妊娠に対しての報告されている。このなかでは、ステロイド投与を受けなかった群と比較して、有意な効果は示されなかった(相対危険度は胎児死亡 0.53 (95%CI 0.20-1.40)、新生児死亡 0.79 (95%CI 0.39-0.1.61)、RDS 0.85 (95%CI 0.60-1.20)、IVH 0.39 (95%CI 0.07-2.06))。

アメリカ産婦人科学会 (ACOG) ガイドラインや英国 NICU ガイドラインでは多胎妊娠に対して 1 週間以内に分娩が予想される場合に母体ステロイドを使用することは推奨されている。

本邦での産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 では、双胎妊娠の切迫早産管理として子宮収縮抑制剤、ステロイド、補液の同時投与は肺水腫発生リスクを高めるので注意が必要であると記載されているが、多胎妊娠に対しての母体ステロイド投与の推奨に関する記載はない。

日本の NRN のデータベースの後方視的な解析からは、RDS を減少させる効果は認められないものの、NICU 入院中死亡 RR 0.73(95%CI 0.55-0.97)、重症 IVHRR 0.57(95%CI 0.38-0.85)を有意に減少させることが分かった。

また、長期予後に関しても多胎の 3 歳での死亡 RR 0.69(95%CI 0.52-0.91)を有意に減少させ、脳性麻痺や精神発達遅滞などの生存した時の後遺症を増やすこともないことが分かった。

母体ステロイド投与は胎児数が増えるほどその効果は減弱する傾向があり、多胎に対しての効果は単胎に対しての効果よりも弱いことが分かった。

投与量や投与方法に関しては検討の余地があるかもしれないが、現時点では単胎と同様にベタメタゾン 12mg を 24 時間ごとに計 2 回、筋肉内注射する方法が勧められる。

(担当 愛染橋病院新生児科 甲斐明彦)

#### E . 結論

CAM 症例には AS が推奨される。また、多胎についても現段階では AS の効果を否定する根拠はない。また、SGA に対する AS については、現段階では症例ごとに適応を検討するのが適切と考える。

#### F . 健康危険情報

(代表者のみ)

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan. Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Jan 8:1-7.
- Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1500 g at birth in Japan. Sasaki Y, et al. Neonatology. 2014;106(2):81-6.
- The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. Miyazaki K, et al. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289: 1185-90.
- The effects of antenatal corticosteroids on short- and long-term outcomes in small-for-gestational-age infant. Ishikawa H, et al. (*under submission*)
- Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography. Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan 22.
- Annual report of Subcommittee for Examination of Causes of Maternal Death and their Prevention in Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. Masuzaki H, Ikeda T, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(2):336-7.
- Pregnancy-associated Intracranial Hemorrhage: Results of a Survey of Neurosurgical Institutes across Japan. Takahashi JC, Ikeda T, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(2):e65-71.
- Cesarean delivery and perinatal mortality rates in Japan, 2007-2011. Ishikawa K, Ikeda T, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013
- Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. Fukuda K, Ikeda T, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(8):565-70.
- Panel data analysis of cardiotocograph (CTG) data. Horio H, Ikeda T, et al. Stud Health Technol Inform. 2013;192:1041.
- Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increases neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. Ishikane S, Ikeda T, et al. Transplantation. 2013 27;96(8):697-706.
- Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. Katsuragi S, Ikeda T, et al. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(5):452.e1-6.

- Association of CXC chemokine receptor type 4 expression and clinicopathologic features in human vulvar cancer. Shiozaki T, Ikeda T, et al. Int J Gynecol Cancer. 2013 ;23(6):1111-7.
  - A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. Tsuji M, Ikeda T, et al. Exp Neurol. 2013;247:218-25.
  - Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. Miyoshi T, Ikeda T, et al. Fetal Diagn Ther. 2013;34(1):19-25.
  - Transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells protect against ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. Tsuda H, Ikeda T, et al. Cell Transplant. 2013 Apr 2.
  - Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. Kondo E, Ikeda T, et al. Arch Gynecol Obstet. 2013 ;288(3):587-93.
  - Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. Habe K, Ikeda T, et al. Int J Hematol. 2013 ;97(3):345-50.
  - Torsion of a hydrosalpinx in a virgin patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: report of a rare condition and its possible etiology. Kondo E, Ikeda T, et al. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 ;26(2):e37-8.
  - Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. Miyoshi T, Ikeda T, et al. Circ J. 2013;77(5):1166-70.
  - Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. Ohuchi H, Ikeda T, et al. Circ J. 2013;77(2):470-6.
  - Immediate newborn outcome and mode of delivery: use of standardized fetal heart rate pattern management. Katsuragi S, Ikeda T, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 ;26(1):71-4.
3. 学会発表
- 第65回日本産科婦人科学会学術講演会「絨毛膜羊膜炎が出生児の短期および3歳時予後に及ぼす影響～日本における1500g未満児約1万例（周産期母子医療センターネットワークデータベース）の分析より」  
発表：宮崎顕
  - 第65回日本産科婦人科学会学術講演会妊婦に対する出生前ステロイド治療が3歳時予後に及ぼす影響～1,500g未満の単胎早産児5,846例（周産期センターネットワークデータベース）の分析より  
発表：村林奈緒
  - 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会ワークショップ5「ステロイドホルモンの使用と長期予後」

「妊婦に対する出生前ステロイド治療と児の  
予後」発表：村林奈緒

➤ 第66回日本産科婦人科学会学術集会

「絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステ  
ロイド治療と3歳児予後～日本における1500g  
未満児約1万例（周産期母子医療センターネッ  
トワークデータベース）の分析より～

発表：宮崎顕

➤ 第66回日本産科婦人科学会学術集会

「出生前経母体ステロイド投与のSGA児におけ  
る長期予後への効果 周産期母子医療センタ  
ーネットワーク共通データベースの長期予後  
調査による解析結果 」発表：石川浩史

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
宮崎顕	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
佐々木禎仁	Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1500 g at birth in Japan.	Neonatology	106	81-86	2014
宮崎顕	The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet.	259	1185-1190	2014

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はある。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 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 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%CI: 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)

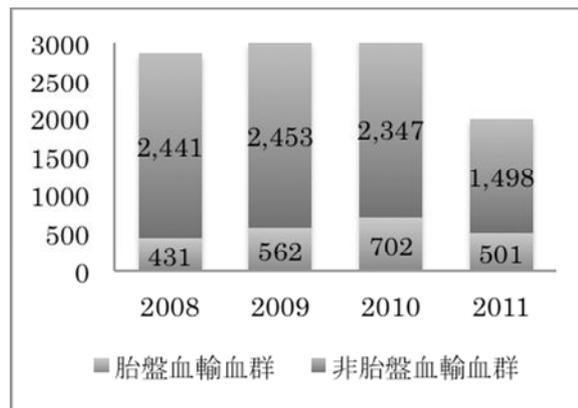


図 1 胎盤血輸血施行率の年次推移

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	2621	0.04
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	M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
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
<b>Total (95% CI)</b>		<b>304</b>		<b>306</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.51 [0.31, 0.82]</b>	
Total events	131		233				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.24; Chi <sup>2</sup> = 33.62, df = 4 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 88%							
Test for overall effect: Z = 2.76 (P = 0.006)							

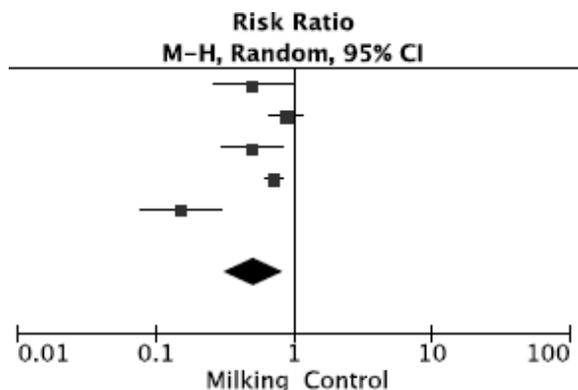


図 3 . 入院中の輸血のリスク

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 ] ( 図 6 )  
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	Mean	SD	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, 1.83]	2015
<b>Total (95% CI)</b>			<b>97</b>			<b>97</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.75 [0.58, 2.92]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.55; Chi<sup>2</sup> = 4.36, df = 1 (P = 0.04); I<sup>2</sup> = 77%  
Test for overall effect: Z = 2.93 (P = 0.003)

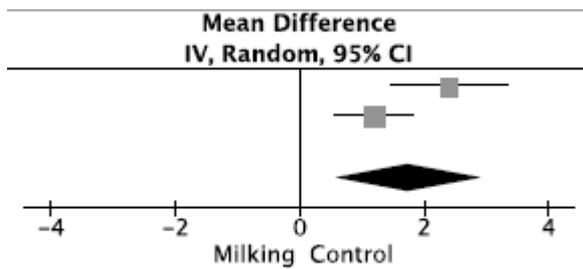


図 4 平均ヘモグロビン値の差

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
<b>Total (95% CI)</b>	<b>321</b>		<b>326</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.45 [0.26, 0.79]</b>	

Total events: 17 (Milking), 40 (Control)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 3.10, df = 4 (P = 0.54); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)

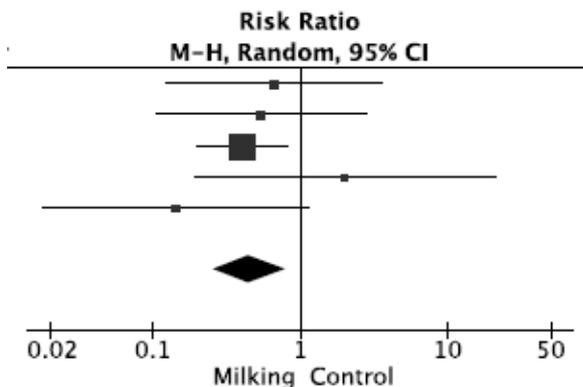


図 5. 入院中の死亡リスク比

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

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]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>285</b>		<b>287</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.55 [0.31, 0.99]</b>

Total events: 19 (Milking), 33 (Control)  
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 1.72, df = 3 (P = 0.63); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)

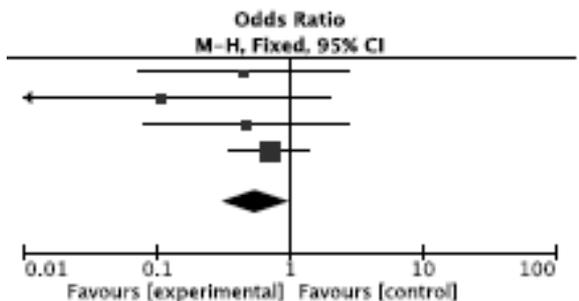


図 6. すべての重症度での頭蓋内出血のリスク

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
<b>Total (95% CI)</b>	<b>163</b>		<b>166</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.55 [0.36, 0.85]</b>	

Total events: 26 (Milking), 51 (Control)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.01; Chi<sup>2</sup> = 3.08, df = 3 (P = 0.38); I<sup>2</sup> = 2%  
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)

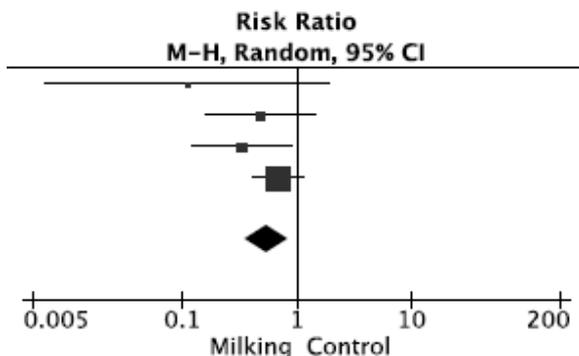


図 7 慢性肺疾患発症のリスク

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ク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。臍帯ミルク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ク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 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ク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ク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発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ク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. 3<sup>rd</sup> 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

<p>– 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.</p>
<p>– Roudsari B, Fowler R, Nathens A. Intracluster correlation coefficient in multicenter childhood trauma studies. <i>Injury Prevention</i> 2007; 13(5):344-7.</p>
<p>– Pagel C, Prost A, Lewycka S, Das S, Colbourm T, Mahapatra R, Azad K, Costello A, Osrin D. Intracluster 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.</p>

# 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 例欠測>
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 例欠測>
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 例欠測>
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 例欠測>

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 plot<sup>1</sup> 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 Polychomous 法(非線形)<sup>2</sup>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、晩期循環不全（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		

検査時合併症		
LS 領域 DQ と Bayley の language composite score		
性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		
PA 領域 DQ と Bayley の motor composite score		
性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		

#### Fractional Polychromous 法

	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		
検査時合併症		
( 回帰式 )		
LS 領域 DQ と Bayley の language composite score		
性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		
( 回帰式 )		
PA 領域 DQ と Bayley の motor composite score		

性別		
出生体重		
週数		
多胎		
検査時合併症		
(回帰式)		

K 式および Bayley カットオフ値に対応するスコア値の算出

Full DQ < 70

	Cut-off score	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	OR
Bayley の cognitive score								
Bayley の language composite score								
Bayley の motor composite score								

ROC 曲線 計 3

Bayley の cognitive, language, motor スコアのいずれかが <70

	Cut-off score	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	OR
K 式 Full DQ								

ROC 曲線 計 1

## 5. 文献

- 1) Bland JM, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 327: 307-10.
- 2) Royston P, Altman DG. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling. J R Stat Soc Ser C Appl Stat 1994;43:429-67.

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）**

介入児の予後評価に関する研究

研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科学 学内教授

研究要旨

本研究の介入プログラムのアウトカムである「障害なき生存」が、すべての研究対象において正確に評価されるようフォローアップ体制の構築をすすめた。修正1歳6か月および3歳での評価方法を確定し、評価の統一化ために担当医師への説明会、心理士向け研修会を開催し、Q&A集を配布して周知を行った。脱落予防のアラートメールシステムを構築し、脱落例への対応として電話・メール・郵送による予後調査のためのインタビューガイドと調査票を作成した。修正1歳6か月の予後評価状況のモニタリングでは、予後の登録率は70%であるが、登録例の91%が受診、脱落確定例は5%、受診例中90%で新版K式発達検査を実施されており、良好なフォローアップ状況が明らかとなった。自らのNICUの改善行動計画を立案し実行する本研究のアプローチが、児の長期予後に対する認識や関心の高さにつながっていると考えられた。また、新版K式発達検査の発達指数は海外で用いられるBayley III検査のスコアと高い相関関係が認められた。本研究の主要評価項目である3歳での「障害なき生存」の評価のために、今後も現行のフォローアップ体制の維持が重要である。

A．研究目的

周産期医療質と安全の向上のための介入プログラム（以下 INTACT 介入）は、診療のガイドラインに基づき、参加施設の診療行為に介入することで、ハイリスク児である極低出生体重児の予後が改善するかどうかを比較対照試験で実証することを目的としている。分担研究班は、そのアウトカムである介入児の予後が正確に評価され、その結果を国内外に発信できるようプロトコルを作成すること、プロトコルに基づきフォローアップが確実に実施されるようフォローアップ体制を構築することを目的とした。

B．研究方法

1) 予後評価プロトコルの確定

先行研究で定めた「障害なき生存 = Intact Survival」の定義に基づき、副次評価項目である修正年齢1歳6か月～2歳未満での予後評価方法、主要評価項目である3歳での予後評価方法を確定し、各々評価シートを作成、配布する。

2) 評価プロトコルの周知

統一した予後評価のため、医師向けQ&A集を作成する。予後評価を行う担当医師、発達評価に関わる心理士を対象とした研修会をそれぞれ開催する。

3) 予後評価状況の把握

平成25年9月から開始した、修正1歳6か月の予後評価状況を把握するため、研究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う。

#### 4) 対象の脱落予防と脱落への対応

脱落予防のためのメール等を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う。

#### 5) 新版 K 式発達検査の妥当性の検証

修正 1 歳 6 か月および 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する。

(倫理面への配慮)

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) 予後評価プロトコルの確定

平成 25 年度は、修正 1 歳 6 か月の予後評価を確定し、研究参加施設に対象人数相当の評価シート、問診票、ITQOL 調査用紙を送付した。平成 25 年 9 月から予後評価を開始した。

平成 26 年度は、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)のプロトコルを確定した。3 歳相当の運動発達、認知発達、視覚障害などの神経学的障害、行動発達の評価方法を確定した。

#### 2) 評価プロトコルの周知

フォローアップ担当医向けに、事前のアンケート調査にもとづき Q&A 集を作成し、研究の WEB サイトのホームページに掲載した。平成 25 年度には予後評価開始前の会議で研究参加施設の担当医向け説明会を行った。更に、実際に予後評価を開始した後の疑問を加えて、フォローアップ Q&A 集第 2 版を作成し掲載した。平成 26 年度には、3 歳の評価方法とフォローアップからの脱落症例への対応方法について、研

究参加施設の担当者会議、研究班会議で周知するとともに Q&A・資料集(第 3 版)を作成、配布し WEB サイトにも掲載した。

#### フォローアップ担当心理士向け研修会

平成 25 年度にフォローアップ担当心理士向けに、1) 研究の進行状況、2) 修正 1 歳 6 か月および 3 歳での発達評価 Q&A、3) 新版 K 式発達検査の実際、4) 極低出生体重児の発達評価と家族への支援、を内容とした研修会を開催した。研究参加施設の 35 名と研究協力施設の 9 名の心理士が参加した。

#### 3) 予後評価状況の把握

平成 26 年 6 月時の登録データを元に、評価期限となる修正 2 歳を迎える児の予後評価について登録状況、受診の有無、新版 K 式発達検査の実施について確認した。平成 26 年 12 月末時点で評価対象 1028 名から死亡を除く 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 名の受診があり(91%)、受診なしは 31 名(4.6%)、退院後死亡(1.0%)であった。新版 K 式発達検査の発達指数(DQ)は 556 名(受診者の 90%)で登録されていた。

#### 4) 対象の脱落予防と脱落への対応

##### 脱落予防

予後評価開始の約 2 か月前に研究支援室から対象者リストを書き出したアラートメールを送信するシステムに加え、予後評価期間終了の 2 か月前にデッドラインのアラートメールを研究参加施設担当者に送信するシステムを平成 25 年度に加えた。

##### 予後評価脱落例への対応

受診不能例(=脱落例)への対応として、予後把握のために電話・メール・郵送でのインタビュー・アンケートによる調査のためのインタビューガイド、電話・メール・郵送による予後調査票を、修正 1 歳 6 か月用、3 歳用の各々に作成した。保護者の同意のもとインタビューによ

り脱落例の予後把握を行うものである。研究班中央倫理委員会の審査を経て平成 26 年度から開始した。

#### 5) 新版 K 式発達検査の妥当性の検証

本研究で用いる新版 K 式発達検査と海外の研究で普及している Bayley III 検査の関連研究を行った。平成 25 年度に 11 施設の修正 1 歳 6 カ月の極低出生体重児 124 名に両検査を実施した。平成 26 年度には 3 歳の極低出生体重児を対象として実施した。修正 1 歳 6 カ月児での結果を解析した結果、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) の Pearson の相関係数 (95%信頼区間) は、順に 0.73 (0.64-0.80)、0.74 (0.65-0.81)、0.67 (0.56-0.76) であり高い相関関係が認められた。

#### D. 考察

研究対象児の「障害なき生存」が確実に評価できるよう、修正 1 歳 6 カ月および 3 歳の評価方法を確定し、評価シート配布、Q&A 集の作成、担当医、担当心理士への周知を行った。実際に評価を行っていく上での問題点・疑問点を説明会や Q&A 集の更新により、研究参加施設間で情報共有しながら解決をすすめた。

研究結果の質の担保のためには、参加施設が同じ内容と方法でアウトカム評価を行うこと、またアウトカム評価からの脱落を減らすことが重要である。脱落予防のためのシステムを構築しているが、脱落を完全に防ぐことは困難であり、脱落例の予後を把握することは研究上重要と考え、脱落例の予後把握のために電話・メール・郵送でのインタビュー・アンケートによる調査のためのインタビューガイドを作成した。

平成 25 年 9 月から開始した修正 1 歳 6 か月の予後評価の実施状況についてモニタリング

を行った結果、登録は 70%と十分とは言えないが、登録者の 90%は受診し、脱落確定例は 5%であることが明らかとなった。これらの登録・受診状況は研究班会議などで随時報告し、登録を促すとともに、良好なフォローアップ状況を継続できるよう周知した。また登録率が低い施設には実際のフォローアップ状況を確認するなどの介入を行った。

修正 1 歳 6 か月の予後評価は、現時点では日本で実施された極低出生体重児の予後を調査する多施設共同研究の中で、最も高いフォローアップ率の研究となることが予想される。良好なフォローアップ状況は、フォローアップの統一化や周知もあるが、従来の観察研究や治療介入と異なり、自らの NICU の改善行動計画を立案し実行するという組織へのアプローチが、研究参加者のフォローアップや児の長期予後に対する認識や関心の高さにつながったのではないかと考えられた。このことは本研究の介入が極低出生体重児の予後改善に与える影響を明らかにすることのみならず、周産期医療のアウトカムを評価するフォローアップ体制の確立という点での意義が大きい。主要評価項目である 3 歳時の「障害なき生存」についての評価が確実に行われるよう、研究参加した NICU 組織が児の予後にひきつづき関心をもてるよう、フォローアップ状況のモニタリングを行いながら、フォローアップ体制の維持が必要である。

#### E. 結論

INTACT 介入研究対象児の「障害なき生存」が確実に評価できるよう、評価方法を確定し周知を行った。脱落防止のシステム構築とともに脱落例への対応方法を具体的に作成した。予後評価の状況についてモニタリングでは良好なフォローアップ状況であることが確認された。3 歳評価にむけて引き続きフォローアップ体

制の維持が必要である。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 河野由美 わが国におけるフォローアップ体制の構築とそのプロダクト. 周産期新生児誌 49(1):109-112, 2013
- 2) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; for the Neonatal. Research Network, Japan. Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks' Gestation. Pediatrics. 132 : 61-72, 2013
- 3) 河野由美 周産期母子医療センターネットワークデータベース解析からみた極低

出生体重児の予後 日本小児科学会雑誌  
118: 613-622, 2014

2. 学会発表

- 1) 河野由美 早産低出生体重児の予後からみた新生児医療の課題と今後の対策 早産低出生体重児の発達予後(会議録) 日本小児科学会雑誌 117(2) : 258 , 2013

H . 知的財産権の出願・登録状況  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
河野由美	わが国におけるフォローアップ体制の構築とそのプロダクト	周産期新生児誌	49	109-112	2013
Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M	Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks' Gestation.	Pediatrics	132	61-72	2013
河野由美	周産期母子医療センターネットワークデータベース解析からみた極低出生体重児の予後	日本小児科学会雑誌	118	613-622	2014

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
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
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.	106	81-6	2014
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 Neonatal Network for Evaluating Outcomes of Neonates (iNeo).	The International Neonatal 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.	14	110	2014
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)
河野由美	わが国における フォローアップ 体制の構築と そのプロダクト	周産期新生児 誌	49	109-112	2013
Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M	Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks' Gestation.	Pediatrics	132	61-72	2013
河野由美	周産期母子医療センター ネットワークデータベース 解析からみた極低出生体重児の予後	日本小児科学会 雑誌	118	613-622	2014