

平成 25 年度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」第 1 回班会議 議事録

日時：平成 25 年 6 月 3 日（月曜日）10:00-12:00

場所：八重洲ホール 512 号室

出席者（施設名五十音順、敬称略）：

<代表研究者>

東京女子医科大学母子総合医療センター 楠田 聡

<厚労省医政局指導課>

厚生労働省医政局指導課 中林洋介

<研究分担者>

国立精神・神経医療研究センター 米本直裕

自治医科大学 河野由美

昭和大学 大槻克文

日本大学医学部附属板橋病院 細野茂春

三重大学医学部 村林奈緒

<事務局>

東京女子医科大学 内山 温、西田俊彦、三ツ橋偉子、佐久間美貴

議題：

1. 平成 23, 24 年度研究の進捗状況
2. 平成 25 年度の研究予算決定
3. 分担研究者の研究テーマと今後の予定
4. 研究班全体の今後の予定
5. その他

議事：

0. 開会の挨拶

<楠田聡>

先月中頃に新たに予算がついて、それに対する申請書を比較的短期間に返さないといけないので、急遽、班会議をこの日に設定させてもらいました。少し調整に無理があったところもあったかもしれないが、申し訳ありません。基本的には研究はずっと進んでいて、特別変わったことはないが、新たに 2 年計画の 1 年目ということで予算を申請したので、今後の確認も含めて、今日、分担研究者に集まってもらいました。すでに研究は進んでいるの

で、大きく舵取りを変えるということはないが、分担研究者の先生には共通の認識を持っていただいて、共通認識でもって進めていきたいです。まずはこれまでの2年間、平成23年度と24年度の進捗と今年度の話をお願いします。

<中林洋介>

引き続き2年間、INTACT研究を続けていただいて、なかなか状況は厳しい中、研究を続けるのもやっとでしたけれども、周産期自体の人手の確保等については、なかなか進捗進まないところで、こちらとしても申し訳ないところです。実際の各周産期医療センターの中で勤務する先生方が看護婦さんとかコメディカルの方と働きやすくすることが、結果として、患者さんの予後を良くするのではないかと我々も考えているので、ぜひ研究を続けていただいて、その成果を反映できるように進めて頂きたいと思います。

1. 平成23, 24年度の研究の進捗状況の報告

<西田俊彦>

●平成23年度からの進捗について

- ・資料は本年2月の全体会議で示したものである。
- ・平成23年7月11日の周産期新生児学会の頃から公募開始のアナウンスを開始し、エントリー開始した。
- ・平成23年11月末には40施設決定。
- ・平成23年12月5日に割付け完了。そして、介入の実際的な準備に入った。具体的には施設の担当者の研修会などを計2回を行った。
- ・平成24年2月11日よりワークショップを実際に行った。
- ・ワークショップを開始した翌日である平成24年2月12日から症例登録開始となった。
- ・倫理委員会は2回、追加で開催している。4月27日に第2回中央倫理委員会開催。10月10日に第3回中央倫理委員会を開催した。これは、母体情報の収集や説明・同意書の改訂、付随研究としてのSPRATの妥当評価についての審査をした。
- ・介入のワークショップがひと通り終了したところで、対照群へのプロフィールの提供を行った。
- ・ワークショップ開催後半年が過ぎた頃から、フォローの訪問を介入群19施設すべてをまわった。
- ・平成24年11月3日に分担班の予後評価の心理士向けの研修会を開催した。

●症例登録状況について

- ・資料に累積登録症例数を示した。5月14日までのデータで、計1471例が登録されている。2-5月は、年度替わりとあって、数字的には伸び悩んでいる。

・症例登録の問題として、リアルタイム登録ができていないことがある。これは、データ安全性評価委員会規定改訂に関わることである。施設によって状況が異なるので、今後は本部ときめ細かいコミュニケーションをとりながら、必要に応じたサポートを行うことを考えている。

・各施設の登録状況は多様であり、こまめに症例登録している施設もあれば、まとめて登録している施設もある。あるいは、本来ならばもう少し症例があるはずであろうという施設もある。各施設の登録状況がモニタリングの対象になるということを今後伝えていきたい。年2回のモニタリングになる。これについては、データ安全性評価委員会の報告になる。

●施設資源組織プロフィール作成

・40施設、全施設に2回目の調査を行っている。まだすべての施設の質問票・資源情報は回収できていない。

・プロフィールは、資源情報とスタッフ1人1人のアンケートに基づいて作成している。

・すでにプロフィール結果を数施設フィードバックを開始している。昨年と今年の違いが具体的にわかるようにして勤務時間や組織文化、コミュニケーションについて、フィードバックしている。

・資料の図が小さくて分かりにくいのが、介入によって何らかの組織文化にも多少の変化がありそうである。

・最終的な評価は、実際に介入したことによって、組織プロフィールが明確に変化したかを分析する。次にそれと予後が関係するかを分析する。分析は群間でなく、施設ごとである。指標としては、介入・非介入である。個別に変化したものと予後については、施設ごとに、例えば、ある施設は集団コミュニケーションが上がったことによってある疾病の発症が抑えられるようになったと関係するののかということ进行分析する。

●データ安全性評価委員会規定改訂

・データ安全性評価委員会としてのもともとの業務は、有害事象の検討を行い、それに基づいて研究続行の可否を議論するということであった。

・有害事象の検討以外にも業務としていくように、今年4月に規定改訂した。具体的には、研究自体のモニタリング、つまり、データ登録状況や介入の進捗状況が、計画に基づいて適切に行われているかどうかについて検討する。これについては、非公開の審議を行い、主任研究者は同席せずに行う予定である。

2. 平成25年度の研究予算決定

<楠田 聡>

●予算について

- ・全体的にも研究費というのは厳しい状況にある。
- ・本研究の平成 25 年度の予算は 2500 万となっている。

●症例数について

- ・平成 24 年 3 月に 1300 例の症例が集まっている。
- ・平成 25 年 5 月の時点で 1500 例弱の症例が集まっている。
- ・平成 26 年 2 月には目標の 2400 症例に達する見込みである。

●介入について

- ・目標症例数に達したら、つまり、平成 26 年 2 月以降は、19 施設の介入群の介入は終了となり、対照群の 21 施設の介入を行う予定ではある。対照群への介入は介入群の介入と同じような手厚い介入は厳しいと思われる。

●倫理委員会

- ・今年度はあまり審議することはないと思われる。

●安全性評価委員会

- ・前述した通り規定を改定し、業務拡大となる。独立した委員会とする。

●資源組織プロフィールについて

- ・研究協力者を通じて診療組織の評価と改善策の提示を実施する。これは成育医療研究センターの佐々木さんにやってもらう。

3. 分担研究者の研究テーマと今後の予定

●藤村正哲先生：

- ・大阪府立母子保健総合医療センターとしての蓄積したデータを持っているので、本介入研究で集積したデータを比較したり、あるいは、大阪府立母子保健総合医療センターのデータと海外とのデータの比較を引き続き行う予定。

●池田智明先生：

(1)産科因子と予後の分析

- ・すでに存在する DB とリンクして、予後と関係する因子を分析する。
- ・以前、母体因子と児の予後の検討をしていて、母体ステロイド投与の予後の検討をした。母体ステロイド投与は児の予後改善に繋がることを示した。
- ・胎児期の感染、多胎、子宮内胎児発育遅延の 3 歳児予後を中心に解析を進める予定であ

る。なお、これまでは、生存退院をアウトカムとして検討してきた。

(2)母体ステロイド投与と短期予後

・母体ステロイドは、生命予後を改善することはわかっているが、3歳児の神経学的発達予後はまだ解析できていない。産科的因子が関与する場合の予後について検討していく予定である。まずはこの2年間で短期予後についてまとめる予定である。

・生命予後としては、母体ステロイドは介入因子になる。

(3)母体ステロイド投与の現状とガイドライン

・母体ステロイド投与の現状については、母体ステロイド投与は基本的には望ましいが、感染、子宮内胎児発育遅延の場合は投与推奨は不明である。今後はそういった場合にも投与した方がいえるのではないかと推奨して行く予定である。2014年にガイドライン改訂があるが、それには間に合わないであろう。

・母体ステロイド投与は現在、正確には、注意事項としては、感染症にも有効とは書いていない。34週未満に対しては投与適応となっていて、子宮内胎児発育遅延への効果は定かではないという但し書きになっている。しかしながら、それが変わるというところまでいかないが、この研究の成果として言えるようになるのが望ましい。

・平成26年度には、短期予後に関しては、蓄積データと本研究アウトカムデータとマッチするかを検討する予定。両DBの対象施設が異なるので、普遍的な結果になってしまうのが難点。

●細野茂春先生：

・今回の研究では胎盤血輸血は介入処置には入っていない。

(1)胎盤血輸血が介入因子になるか否かの検討

・前回の藤村班から引き続いて検討して、介入因子になるかを検討していく。そして、やり方も含めて最終的にはガイドラインのようなものを作成してゆくことを考えている。

(2)胎盤血輸血の短期予後について、論文化

・2008-2011年のDBを使って、胎盤血輸血について生存予後と輸血の割合を検討した。在胎22-26週では命予後が改善する結果が得られた。輸血の有無については、在胎27週以上では有意に輸血の回避はできていた。DBからは輸血回数は検討できない。これをさらに詳細に検討して、論文化する予定である。

・短期予後に関しては、胎盤血輸血はdelayed cord clampingという形で、ILCORでも推奨を出している。しかし、実際には、超低出生体重児、極低出生体重児ではできない例もかなりあるようである。今は国際共同研究で、日本大学等の5施設くらいで1500名程のデータを解析して、論文化している最中である。これは、Transfusionという雑誌に掲載予定である。

(3)胎盤血輸血の長期予後の検討

・長期予後の検討はdelayed cord clampingを含めてまだ2論文くらいしか出ていないので、

藤村班の3歳時予後を合わせて長期予後を胎盤血輸血の有無での比較検討を、この1年で検討していきたいと思っている。

・現在、3歳児予後は2008年までしかデータクリーニングしていない。データ少なくても、生命予後はよくなっているので、限られたデータで長期予後が変わらないということであれば、それだけでも価値ある検討になる。

(4)ガイドライン作成・ビデオ作成

・ガイドライン作成については、Mindsが推奨する方式では、エビデンスがおそらく足りないので、推奨の度合いまで示すところまではできるのではないと思われる。

・胎盤血輸血はNNTは38くらいである。

・胎盤血輸血は比較的容易な手技であるので、これで生命予後・長期予後が改善されるのであればよい。

・手技についてはビデオを作成してある。しかし、一般公開の承諾は取得していないので公開ではできないのが現状。今後は公開できるように進めてゆく。

●米本直裕先生

(1)中間解析について

・全体の統計的解析をする前に何らかの形で、安全性評価にも関わる中間解析のようなものをどのように使って評価するか。そして、中間解析を経れば、目標症例数の再検討やアウトカムの再評価の必要性を含めて検討。

(2)モニタリングレポートについて

・モニタリングレポートを定期的に発行する予定である。施設別の登録数などを集計作業を行っていく。具体的には、このようなレポートを作ることによってきちんと各施設の先生方にデータを把握してもらって、きちんとしたデータの登録が終われば、きちんとしたデータが集まるということになるべく迅速に行われるようにしていきたい。登録データの間違いや不十分さがあることを各施設にフィードバックして、より質の高いデータを集めて行く作業が今年の1つの仕事である。

(3)組織プロフィールについて

・組織プロフィールに関しては、一部のデータは日本で初めて使っている、あるいは、この領域では初めて使っている、使用している指標が妥当で信頼あるのかどうかをチェックしてゆく予定である。

(4)SPRATの妥当性評価について

・SPRATという医師の評価に関しても妥当性評価を今年、進めている。事務局の佐々木さんと共に解析を進めている。

(5)来年度以降について

・来年度以降については、2月に目標症例数が達する予定。

・退院しないとすべてのデータは集まらないので、登録に多少の遅れはあるかもしれない。

- ・少なくとも院内のデータは全部集まったらデータを固定して、来年末には、院内のデータはどうかということを検討をもしかしたらできるかもしれない。
- ・もしも、来年 2 月に 2400 まで達したら、その数ヵ月後には少なくとも短期予後はわかるので、安全性評価委員会では短期予後を検討して、さらに、報告書や論文にして公開して行く予定である。厚労省にも確実に報告をする。
- ・短期予後を 2 群間で比較検討する。そもそも本研究のアウトカムは長期予後としたのは、年々、死亡率が下がっているからである。介入での短期予後の効果を統計学的に識別する力は弱い。短期予後に差がでてしまうと心配。しかし、それは解析してみないとわからないことである。もしも、差が出るようであれば、非介入施設にも介入を今後していかないといけないということになる。

●松田義雄先生（代理：大槻克文先生）

(1)平成 24 年度の実績

①症例登録フォームの作成：

- ・ファイルメーカーでの登録フォームを新たに作成し、各施設からデータ収集した。
- ・日本産婦人科学会の DB もファイルメーカーで作成されている。
- ・INTACT の産科 DB の将来性についてはまだ検討していない。もともとの DB と INTACT の DB の両方に登録をするのは負担である。参加施設はすべて、もともとの DB に参加していたわけではない。貴重なデータなので、研究の登録が終了したら、登録をどうしていくかについて、学会としても考えていかななくてはならないと思う。(小児科側は NRN の DB に移行して行く予定である。)

②産科側登録担当者の確認：

③研究内容の説明と産科医師の協力内容説明：

- ・ファイルメーカーでの登録フォームは、今年度の日産婦でフォームをベースとしているが、こちらの方が項目数が多くなっている。
- ・ファイルメーカーの所有の有無とバージョンの確認を行い、必要によっては最新版のファイルメーカーを配布。

④メーリングリストの作成：

- ・症例データ送付専用のメーリングリストを作成し、大容量にも対応できるようにした。

⑤研究説明会の実施：

- ・4 月と 7 月に 2 回開催した。

⑥症例データの回収 :

⑦データの解析 :

- ・平成 24 年 8 月末までで締め切って、暫定的に解析を行った。産科では 1500 症例集まった。そのうち 300 症例弱は小児科から提出あり。その中でマッチできるものが 200 症例強であった。そのうち、産科への介入条件の有無が入力されているのが 160 例のみになってしまった。このような状況の背景としては、小児科側の同意取得時期や取得の有無の問題がある。

(2)平成 25 年度の計画

①産科側登録担当者の確認

- ・異動の有無の確認をする。

②小児科側担当者との症例登録・同意確認の徹底

- ・今年度は、4 月 25 日に西田先生と米本先生と打ち合わせをした。産科側登録担当者の確認、小児科側担当者との症例登録・同意確認の徹底をすることとなった。
- ・同意取得については、小児科側で定期的に周知徹底を行う。
- ・同意取得状況については、産科側と情報共有をしていく方向である。

③症例データの回収

- ・症例データの回収については、まず 4 月にアナウンスしていて、5 月末までの症例で締めて、6 月 23 日までに提出してもらうようにすでにアナウンスしてある。
- ・7 月の周産期新生児学会で登録数を報告できるようにしていきたい。9 月にはデータ解析を終了し、来年度の報告にしていく予定である。
- ・今回の 5 月までのデータ収集・解析手法がよければ、最終段階でも、同じ手法になるはずである。しかし、今回は登録状況をバイアスとしてこうりょしていかなくてははいけない。

④データの解析

- ・小児科側のデータのマッチングは、手作業で本部と一緒にやっていく予定である。夏の間には解析をして、来年度に報告できるようにしていきたい。
- ・マッチング項目は、たいていは施設番号と体重で可能である。施設番号・在胎週数・出生体重の 3 項目でマッチング率向上。入力間違いが存在するはずなので要注意である。
- ・平成 26 年 2 月には目標症例数に達する予定であるが、データが揃って、マッチングに進める作業が終わるのは 1 年くらいかかってしまうのではないかと思われる。今回は、短期予後として、母体介入因子といえるようになるかは、データの量と質による。中途半端なデータで誤ったメッセージを出すのは危険なので、慎

重に進めていくように心がける。

●河野由美先生：

(1)介入研究対象のアウトカム評価 3歳プロトコルの確定

- ・修正 1歳半の評価は、早ければ、平成 25年 9月頃から始まる。
(2月に 36-37週のお子さんが登録されていたので、8月から開始になるかもしれない。)
- ・平成 24年度までで、修正 1歳半のアウトカム評価のプロトコルとマニュアルを確定してある。データのウェブ入力については修正して、現在は確定作業中である。
- ・今年度は、3歳時の評価のプロトコルの確定が第一である。評価シート作成と評価マニュアル作成を行う。3歳の評価では、神経学的予後に加えて発達予後ということで、社会的問題になっている発達障害についてのスクリーニングも決めたいと考えている。

(2)発達検査のための支援

- ・修正 1歳半の評価の発達検査のための支援について、心理士の派遣と研究員の雇用を予定している。
- ・試算など未知な部分が多く、今、研究本部とどのような支払方法にするかを相談中である。まず、心理士の雇用支援については、研究費の執行上、謝金対応が最もよいと考えている。検査を行って、その分を謝金ですべてを対応するのは予算的には無理がある。雇用支援を希望する施設に対しては、検査を行った実費に対して謝金を支払う形を取りたいと思っている。
- ・雇用支援希望については、現在、全施設に調査中である。心理士の派遣が必要な場合、心理士を確保して派遣となる。周囲に心理士がいない・見当たらない場合は、心理士ネットワークと連携しながら進めていく予定である。すでに、心理士ネットワークから研究についての理解は得られている。これについては、謝金+旅費を研究費から支払う予定である。
- ・心理士の雇用条件は調査時に通達している。厚労省の規定通り 7800円/日で 1日 2人あるいは 3人の検査を行ってもらうようにするのが妥当であろう。経験上、できるだけ 1日に 3人の検査をしてもらうようにするのがよいと思っている。1日 1人の検査では研究費のロスがあると思われる。限りある予算であることを各施設に理解してもらわないといけない。したがって、15/40施設の回答率での予算は、述べ 95名の心理士謝金が必要であり、741000円+交通費が必要と考えられる。今後、まだ増えて行く可能性はある。こういった基準を設けて施設にお願いをしていく。施設間の不平等が起らないように配慮が必要である。というのは、今まで通り検査を行っていた+アルファの施設はそれなりに支援は必要であろうし、今まで通りやっている施設であれば可能であると思う。施設間の不平等が起らないようにしていきたい。
- ・長期の心理士が欲しい施設と、この研究のために心理士が欲しいという施設のバランスを取るのが難しい。

・雇用・派遣のハードルを高くしてしまうと、研究費で支援するという面が薄れてしまうので、必要なものには出すというスタンスでなくてはならない。

(3)評価の目的と方法の周知

・今年度の研修会開催については、心理士向けと医師向けの両者の研修会を開催するのは予算的には厳しい状況である。

・研修会は、昨年度は心理士対象を1回、担当医対象を2時間の研修1回、開催した。

①心理士対象の研修会

・今年度は、心理士対象のものは11月頃に予定している。会場は愛育病院の予定である。

・研究参加へのモチベーション維持、統一プロトコルの周知のためにも年1回は開催したいと思っている。

・修正1歳半をやっている上での問題点の確認と3歳のプロトコルの確認をしていく。

②医師対象の研修会

・今年度の医師対象の研修会は、全体会議に合わせて、1時間くらいの講習会を考えている。

・実際にやってみないと、問題点はわからないであろう。

・できればQ&AのQを集めてQ&Aを作っていきたい。

(4)多少の追跡方法のシステム化

①アラートメール

・まだ完成していない。

・7月には出来あがっていないといけない。

・すでに書式も決まっていて、対象のカウントなど依頼はしてある。

②転院したときの対応マニュアル

・対応マニュアルを作成した。

(5)発達検査の妥当性評価

・新版K式発達検査は日本全国で使用されており、すでに標準化している。しかしながら、海外では使用されておらず、英語版もでない。

・修正1歳半でのベイリーIIIとの関連研究は2年前から始まり、昨年度から登録をしている。現在は55名、割付けられている。この結果を付ければ、本研究の新版K式発達検査が妥当であるといえることになるであろう。目標症例数は150名と試算されているが、予算150万では厳しい。今年度は100例位を目標に継続したい。

4. 研究班全体の今後の予定

●介入群の新任担当者への研修会の開催：

- ・新任の担当者を対象とした研修会は、平成 25 年 6 月 28 日に開催予定である。

- 介入群の報告会の開催：

- ・報告会は平成 25 年 7 月の周産期新生児学会のときに開催する予定である。
- ・各施設の進捗報告と情報共有を行う。

- データのモニタリングとデータ安全性評価委員会：

- ・規定改訂に関しては、3・4 月に委員間でメールで意見交換をしてまとめて、了解を得ている。それに基づいたモニタリングを行なって、レポートを作成して、7 月下旬に会議を開催する予定である。

- ・モニタリングレポートは、①登録数の推移、②データ収集状況、③介入実施状況、④登録児対象児の背景(群別の集計)、⑤院内死亡・重篤疾患の発生率（群別しない）、⑥報告された有害事象について記載する。レポートはクローズドなものになる。

- ・定期的なモニタリングを行っていく。

- ・モニタリングは支援室と米本先生とその協力者とで行っていく。

- ・有害事象については、5 月末までのもので調査をしている。スタッフの重篤な有害事象は今のところは報告なし。

- 介入群へのフォロー施設訪問

- ・今夏に予定している。

- 対照群への介入導入の準備

- ・希望的な予定である。

- ・年度替りに準備予定。

- 施設資源プロファイルの作成（3 回目）

- ・平成 26 年 2 月以降に予定している。

- 症例登録の終了方法について

- ・2 月以前に 2400 例に達する可能性は低い。

- ・2400 例、ぴったりで終わるのは現実的に不可能である。「何月何日までに生まれた症例を登録してください」という形でできて、少しオーバーになるくらいのところで切るのが普通である。おそらく 2 月末日までとなるのではないだろうか。

- ・2 月に到達できるように、リアルタイム登録を徹底するよう、本部は努力する。

11 時 43 分閉会。