

子宮収縮抑制剤の新生児への影響調査・検討

研究実施計画書

研究責任者：楠田聡

杏林大学医学部小児科客員教授

1. 研究の背景

平成29年1月20日付で、産科医療補償制度原因委員会 委員長 岡井 崇氏より、日本周産期・新生児医学会 理事長 和田和子氏宛てに、研究の実施に関する依頼があった。概要は以下のとおりである。

『重度脳性麻痺となった原因を原因分析委員会で検討した結果、約1,000例の分析のうち数例で新生児の高カリウム血症または低血糖が誘引であると判断された。一方、新生児の予期せぬ高カリウム血症の症例報告が学会等で報告されており、これらの症例では、切迫早産徴候に硫酸マグネシウムおよびリトドリン塩酸塩が単独もしくは併用で使われている。実際、硫酸マグネシウムおよびリトドリン塩酸塩の添付文書には、副作用として高カリウム血症（心不全）および低血糖が記載されているが、その頻度については不明とされている。以上のことから、硫酸マグネシウムあるいはリトドリン塩酸塩で切迫早産の治療を受けた母体から出生した新生児を対象に、高カリウム血症および低血糖症についての発生状況の調査が必要である。調査に関しては、切迫早産の治療を実施する産科医と、高カリウム血症あるいは低血糖症の新生児を管理する新生児科医が主に所属する日本周産期・新生児医学会が主体となって、発生調査および研究を実施していただくように要望する。』

以上の要請を受け、日本周産期・新生児医学会理事会において、「子宮収縮抑制剤の新生児への影響調査・検討ワーキンググループ」を立ち上げた。

2. 研究の目的

硫酸マグネシウムあるいはリトドリン塩酸塩で切迫早産の治療を受けた母体から出生した新生児での、高カリウム血症および低血糖症の発生状況の調査。

3. 対象患者および適格性の基準

(1) 選択基準

- ①2014年に在胎32週0日～36週6日で出生した新生児
- ②日本産科婦人科学会の周産期登録事業に登録された新生児

(2) 除外基準

- ①特になし

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

後方視的調査

(2) 研究のアウトライン

2014年に在胎32週0日～36週6日で出生し、日本産科婦人科学会の周産期登録事業に登録された新

生児約22,000例の、母体への硫酸マグネシウムあるいはリトドリン塩酸塩の使用状況、および出生新生児での高K血症あるいは低血糖の発症例の調査

(3) 調査の方法

①2014年に日本産科婦人科学会の周産期登録事業に登録された新生児から在胎32週0日～36週6日で出生した児を抽出する。

②抽出された母体および新生児の情報をWeb上のデータベースに各施設別に登録する。

③各登録施設はWeb上のデータベースに施設IDおよびパスワードを用いてアクセスし、母体および新生児の調査項目を入力する。

5. 調査項目

(1) 母体情報

①リトドリン塩酸塩の使用状況についての調査票

◆使用したリトドリン塩酸塩について

設問番号	設問	選択肢	注意事項
	リトドリン塩酸塩投与の有無	有 無	
1	薬品名	ウテメリン注 50mg ルテオニン点滴静注用 50mg ウテロン点滴静注液 50mg ウテロトップ点滴静注液 50mg リトドリン塩酸塩点滴静注液 50mg「F」 リトドリン塩酸塩点滴静注液 50mg「オーハラ」 リトドリン塩酸塩点滴静注液 50mg「日医工」 リトドリン点滴静注 50mg「PP」 リトール点滴静注 50mg	
2	総投与日数	2日(48時間)未満 2～6日 7～13日 14～27日 28日以上 不明	
3	最大投与量 (μg/分)	<50 50～79 80～109 110～139 140～169 170～200 >200 不明	
4	終了時投与量 (μg/分)	<50 50～79 80～109 110～139 140～169 170～200 >200 不明	
5	その他併用薬	自由記載	注) 保険認可のものに限ります。複数記載可能。
6	その他併用薬	自由記載	注) 非保険認可のものに限ります。複数記載可能。
7	投与終了から分娩までの時間	0時間 分娩前～2時間未満 2時間以上4時間未満 4時間以上6時間未満 6時間以上	

②硫酸マグネシウムの使用状況についての調査票

◆使用した硫酸マグネシウムについて

設問番号	設問	選択肢	注意事項
8	投与の有無	あり	
		なし	
		不明	
9	薬剤名	マグセント	
		マグネソール	
10	総投与日数	2日(48時間)未満	
		2～6日	
		7～13日	
		14～27日	
		28日以上	
		不明	
11	最大投与量 (mg/分)	<1.00	
		1.00～1.19	
		1.20～1.39	
		1.40～1.59	
		1.60～1.79	
		1.80～2.00	
		>2.00	
		不明	
12	終了時投与量 (mg/分)	<1.00	
		1.00～1.19	
		1.20～1.39	
		1.40～1.59	
		1.60～1.79	
		1.80～2.00	
		>2.00	
		不明	
13	子癇予防としての投与	あり	
		なし	
14	投与した時期	分娩前	
		分娩後	
		分娩前後	
15	その他併用子宮収縮抑制薬	自由記載	
16	投与終了から分娩までの時間	0時間	
		分娩前～2時間未満	
		2時間以上4時間未満	
		4時間以上6時間未満	
		6時間以上	
		不明	
17	その他	臍帯血 Mg 濃度	

③新生児の調査票

【新生児科用】

◆NICU 入室の有無

設問番号	設問	選択肢	注意事項
1	生後 48 時間以内の NICU 入院	あり	NICU に準じる施設とは、モニター管理・輸液管理が可能な入院病床とする。 他院への搬送症例も入院ありとする。
		なし→設問 3 へ	
		不明	
2	入院理由(複数選択可)	早産児あるいは低出生体重児	その他にチェックした場合は自由記載
		新生児仮死	
		呼吸障害	
		血糖管理	
		感染症	
その他			

◆臍帯血中 Mg 濃度

3	臍帯血中 Mg 濃度測定	あり	出生後 3 時間以内に児血で検査した場合も「測定あり」とする
		なし→設問 5 へ	
		不明	
4	Mg 濃度 (mg/dL)	数値記入(小数点以下 1 桁まで。15.0 を超える値は無効)	3 の設問で「あり」にチェックした場合

◆低血糖

設問番号	設問	選択肢	注意事項
5	生後 48 時間以内の血糖値測定の有無	あり	ブドウ糖液輸液症例は、輸液開始前までのデータで判断する
		なし(→設問番号へ)	
		不明	
6	低血糖症 (<40mg/dL) の有無	あり	血糖値 40mg/dL 未満を低血糖とする
		なし(→設問番号 11 へ)	
		不明	
7	血糖値(最低値) (mg/dL)	数値記入(整数のみ) 注: 数値は整数のみ 測定感度以下	左の設問で「あり」にチェックした場合のみ
8	血糖値(最低値)の時間帯	生後 3 時間未満	
		生後 3 時間以上 6 時間未満	
		生後 6 時間以上 24 時間未満	
		生後 24 時間以上	
		不明	
9	低血糖に対する対処方法(複数選択可)	経過観察のみ	
		ブドウ糖液輸液	
		経腸栄養開始・増量	
		蘇生処置	
		その他()	

◆高カリウム血症(高K血症)

設問番号	設問	選択肢	注意事項
10	生後48時間以内の電解質(K濃度)測定の有無	あり	
		なし	
		不明	
11	高K血症(>6.5mEq/L)の有無	あり	生後48時間以内の測定のみを対象とする。採血方法、検査方法は問わない。
		なし(→設問番号14へ)	
		不明	
12	K濃度(最高値)(mEq/L)	数値入力(00.0) 注:小数点以下1桁まで	左の設問で「あり」にチェックした場合のみ。K > 6.5mEq/Lを高K血症とする。採血手技の問題だと判断した場合も、6.5mEq/Lを越すK濃度が記録されている場合は高K血症ありとする。
		なし(→設問番号16へ)	
13	高K血症(最高値)を示した時間	生後3時間未満	
		生後3時間以上6時間未満	
		生後6時間以上24時間未満	
		生後24時間以上	
		不明	
14	高K血症に対する対処方法(複数選択可)	経過観察のみ	
		心電図モニター装着	
		電解質検査の再検査	
		輸液	
		G-I(Glucose-Insulin)療法	
		利尿剤投与	
		蘇生処置	
		その他	
15	高K血症診断後の追跡データ 血中K濃度(mEq/L) 直後に再検査したデータも含め、 追跡データを3回分記載する 注:小数点以下1桁まで	数値入力(00.0)	
		数値入力(00.0)	
		数値入力(00.0)	

◆最終転帰

16	児の転帰	死亡	
		神経学的異常所見あり 程度()	
		神経学的異常所見なし	
		不明	
17	児の転帰の判定年月齢	数値入力(0)歳(00)か月 *注「歳」は0~4歳まで、「か月」は0~11か月までの整数のみ	

6. 予想される利益および不利益

(1) 予想される利益

後方視的調査研究であり特になし。

(2) 予想される不利益（副作用）

後方視的調査研究であり特になし。

7. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

母体への硫酸マグネシウムあるいはリトドリン塩酸塩使用と新生児の高K血症あるいは低血糖の発症頻度および因果関係

(2) 副次的評価

- ①切迫早産に対する硫酸マグネシウムあるいはリトドリン塩酸塩使用状況
- ②在胎32週0日～36週6日の新生児の高K血症あるいは低血糖の発生状況
- ③在胎32週0日～36週6日の新生児の高K血症あるいは低血糖の発症リスク因子の同定
- ④在胎32週0日～36週6日の新生児の高K血症あるいは低血糖の予後

8. 個々の被験者における中止基準および有害事象発生時の取扱い

後方視的調査研究なので該当せず。

9. 研究実施計画書等の変更

本研究の研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。

10. 研究実施期間

平成29年8月1日～平成30年3月31日

11. 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

10,000例

【設定根拠】

2014年に日本産科婦人科学会の周産期登録事業に登録され、在胎32週0日～36週6日で出生した新生児は約22,000例であるが、全体の約50%が調査に回答するとした。

12. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日）を遵守して実施する。

13. 同意取得方法

後方視的に匿名加工情報のみを扱うため、本研究が実施又は継続されることについて、研究対象者が拒否できる機会を当学会HPに記載することで保障する。

14. 被験者の健康被害への対応と補償

後方視的調査のため該当せず。

15. 被験者の費用負担

後方視的調査のため該当せず。

16. 記録の保存と研究結果の公表

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、各種申請書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後3年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

17. 研究資金および利益相反

本研究は、研究責任者が所属する一般社団法人日本周産期・新生児医学会で実施する。また、本研究の研究担当者は、「利益相反マネジメント規程」の規定にしたがって、利益相反状態を申告し、研究組織の審査と承認を得るものとする。

18. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

「子宮収縮抑制剤の新生児への影響調査・検討ワーキンググループ」（○は委員長）

○楠田 聡 杏林大学医学部 小児科

○齋藤 滋 富山大学大学院 医学薬学研究部 産科婦人科学教室
大槻 克文 昭和大学江東豊洲病院 産婦人科
大口 昭英 自治医科大学 産婦人科
五石 圭司 国立国際医療研究センター 小児科
矢田ゆかり 自治医科大学 総合周産期母子医療センター 新生児集中治療部

【研究組織以外における実施体制】

高橋 万里 一般社団法人日本周産期・新生児医学会

19. 参考資料・文献リスト

- 1) 猪谷泰史. 予期せぬ出生後早期の新生児高K血症. 日産婦医会報 平成27年4月1日発行
- 2) 鈴木俊治. 事例からみた脳性まひ発症の原因と予防対策:産科医療補償制度再発防止委員会報告(その2) ⑦出生後早期の新生児急変に対応する. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会共同企画 生涯研修プログラム. 第68回日本産科婦人科学会, 2016年, 東京
- 3) 第6回産科医療補償制度再発防止に関する報告書～産科医療の質の向上に向けて～
http://www.sanka-hp.jcqh.or.jp/documents/prevention/report/pdf/Saihatsu_Report_06_All.pdf