

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「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

### 分担研究報告書

Consensus2005 に則った新生児心肺蘇生法がトラインの開発と全国の周産期医療関係者に  
習得させるための研修体制と登録システムの構築とその効果に関する研究（6）

研究協力者 中村友彦、広間武彦 長野県立こども病院  
分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

#### 研究要旨

胎便吸引症候群（以下MAS）は新生児期に発症する急性呼吸障害であり、しばしば重篤な呼吸・循環障害を示し、死亡率も高く、重篤な脳神経障害を合併する確率も高い。Neonatal Resuscitation Program（以下NRP）（American Heart Association and American Academy of Pediatrics, USA）では出生後直ちに喉頭鏡で気管挿管のうえでMeconium aspirator（以下MA）を使用して気管内吸引を施行。吸引時間は3-5秒以内で吸引しながら挿管チューブを抜管する方法を推奨している。しかし、日本の新生児医療の現場ではNRPが推奨する方法ではなく、必要時には挿管の上、気管内吸引チューブで適宜気管内を吸引し、胎便を回収している。我々はNRP推奨の手技と日本の現場で実際に行われている手技による効果を、MAS兎モデルを使用した動物実験にて、胎便回収率と動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、胎便回収率、経時的動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)の変化、心拍、平均血圧・血中酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の急性期の経時的変化を比較検証した。

その結果 MAS動物モデルにおいて、AAPが推奨するMAを用いた胎便吸引法と我が国でおこなわれている気管内吸引法で胎便回収率、胎便注入20分後を除いた酸素化改善効果に有意な差はなく、むしろ再挿管に時間がかかると安全性に問題が生じ、現時点で積極的なMA導入は注意が必要と思われる。

#### A. 研究目的

胎便吸引症候群（以下MAS）は新生児期に発症する急性呼吸障害であり、しばしば重篤な呼吸・循環障害を示し、死亡率も高く、重篤な脳神経障害を合併する確率も高い。MASに対する治療は、一般的な呼吸循環管理やサーファクタントによる肺内洗浄に加え、遷延性肺高血圧症に対する治療が主であるが、MASを発症させない予防が予後を改善する上で一番重要である。Neonatal Resuscitation Program（以下NRP）（American Heart Association and American Academy of Pediatrics, USA）ではMAS発症を

予防するために羊水が胎便で混濁しており、かつ出生時に児が心拍数100/分以下・呼吸抑制・筋緊張低下のいずれかの症状が一つでもあれば、出生後直ちに喉頭鏡で気管挿管のうえでMeconium aspirator（以下MA）を使用して気管内吸引を施行。吸引時間は3-5秒以内で吸引しながら挿管チューブを抜管する方法を推奨している。しかし、日本の新生児医療の現場ではNRPが推奨する方法ではなく、必要時には挿管の上、気管内吸引チューブで適宜気管内を吸引し、胎便を回収している。我々はNRP推奨の手技と日本の現場で実際に行われている手技

による効果を、MAS兎モデルを使用した動物実験にて、胎便回収率と動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、胎便回収率、経時的動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)の変化、心拍、平均血圧・血中酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の急性期の経時的変化を比較検証した。

## B. 研究方法

体重 2.24±0.2kg の日本成熟家兎計 16 羽を用い、ケタラール 10mg/kg とセラクタール 5 mg/kg を筋肉注射で麻酔した後、気管切開して内径 3.5mm の Portex 社製気管内挿管チューブを挿入し、人工呼吸管理施行。20% 新生児胎便(3.5ml/kg)を気管内注入し、直ちに以下の 2 群(各群 8 例)に分けた。

1、USA 式群：胎便を注入後、MA を用いながら吸引しながらの抜管・再挿管を、計 2 回施行した。

2、JPN 式群：胎便を注入後、8Fr サイズ気管内吸引チューブ(Argyle®:日本シャープ株式会社)を用いて、計 2 回気管内吸引を施行した。(吸引圧は 100mmHg、吸引時間は 5 秒以内とした。) 2 群の心拍・平均血圧・SpO<sub>2</sub>・動脈血液ガスを実験中経時的にモニタリングし、胎便回収率と共に評価した。

## C. 結果

胎便回収率は、NRP 群、14.8±5.5%、JPN 群 19.5±5.0%で有意な差はなかったが、JPN 群で回収率が高い傾向を示した。胎便吸引後の PaO<sub>2</sub> は、両群ともに胎便注入前に 400 mmHg 以上であったが、20 分後、1 時間、2 時間後、NRP 群 257.6±83.3 mmHg、196.4±82.4 mmHg、121.2±58.0 mmHg、JPN 群 342.0±92.2 mmHg、221.3±68.0 mmHg、146.3±81.0 mmHg といずれも時間と共に低下傾向を示し、注入 20 分後に NRP 群で有意(P<0.01)に低下した。胎便注入直後の心拍数・平均血圧・SpO<sub>2</sub> は、JPN 群で、低下幅が少なく、前値に回復するのに要する時間も短い傾向があった。

## E. 結論

MAS 動物モデルにおいて、AAP が推奨する MA を用いた胎便吸引法と我が国でおこなわれている気管内吸引法で胎便回収率、胎便注入 20 分後を除いた酸素化改善効果に有意な差はなく、むしろ再挿管に時間がかかると安全性に問題が生じ、現時点で積極的な MA 導入は注意が必要と思われる。

## F. 研究発表

1. 大石沢子、中村友彦、広間武彦 胎便吸引症候群 Neonatal care 2006;25:28-33
2. 広間武彦、中村友彦 新生児心肺蘇生法の指針 救急・集中治療ガイドライン 2006;18:620-625
3. 木原秀樹、中村友彦、広間武彦 NICU における呼気圧迫法(squeezing)による呼吸理学療法の有効性と安全性の検討 日本周産期・新生児医学会雑誌 2006;42:620-625
4. 内藤幸恵、中村友彦 肺エアリーク 周産期医学 2006;36:486-487
5. 三ツ橋偉子、中村友彦、広間武彦 新生児心肺蘇生における人工呼吸 周産期医学 2007;37:225-231
6. 中村友彦 新生児心肺蘇生講習会信州モデル 長野県母子衛生学会雑誌 2007;9:30-36
7. 三ツ橋偉子、広間武彦、田村正徳、中村友彦 Liquid ventilation 研究の最新の知見と臨床応用の可能性 周産期医学 2007;37:815-819
8. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of Trisomy 18: Clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. Am J Med Genet 2006;140A:937-944
9. Hiroma T, Baba A, Tamura M. Nakamura T. Liquid incubator with perfluorochemical for extremely premature infants. Biol Neonate 2006;90:162-167

10. Yoshida S, Kikuchi A, Naito S, Nakamura H, Hayashi A, Noguchi M, Kondo Y, Nakamura T. Giant hemangioma of the fetal neck, mimicking a teratoma. J Obstet Gynaecol Res 2006;32:47-54
11. Nakata S, Yasui K, Nakamura T, Kubota N, Baba A. Perfluorocarbon suppresses lipopolysaccharide and  $\alpha$ -toxin induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cells. Neonatology. 2007;91:127-133
12. Sunagawa S, Kikuchi A, Yoshida S, Miyashita S, Takagi K, Kawame H, Kondo Y, Nakamura T. Dichorionic twin fetuses with VACTERL association. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33:570-3.
13. Miyachi K, Kikuchi A, Kiysunezaki M, Sunagawa Hiroma T, Takagi K, Ogiso Y, Nakamura T. Sudden fetal hemorrhage from umbilical cord ulcer associated with congenital intestinal atresia. J Obstet Gynecol Res 2007;33:726-730
14. Shimizu A, Shimizu K, Nakamura T. Non-pathogenic bacterial flora may inhibit colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in extremely low birth weight infants. Neonatology 2007;93:158-161
15. Ono K, Kikuchi A, Miyashita S, Iwasawa Y, Miyachi K, Sunagawa S, Takagi T, Nakamura T, Sago H Fetus with prenatally diagnosed posterior mediastinal lymphangioma: Characteristic ultrasound and magnetic resonance imaging findings. Congenital Anomalies 2007;47:158-160
16. Yoshida S, Kikuchi A, Sunagawa S, Takagi K, Ogiso Y, Yoda T, Nakamura T. Pregnancy comlocated by diffuse chorioamniotic hemosiderosis: Obstetric features and influence on respiratory diseases of the infants. J Obstetric Gynecol Res 2007;33:788-792
17. Iwata S, Iwata O, Bainbridge A, Nakamura T, Kihara H, Hizume E, Sugiura M, Tamura M, Matsuishi T. FLAIR at term predicts chronic white matter lesions and neuro-developmental outcome at 6 years old consequential to preterm birth. Int J Dev Neurosci 2007;25:523-30
18. Ishida T, Hiroma T, Hashikura Y, Horiuchi M, Kobayashi K, Nakamura T. A Case of early neonatal onset carbamoyl-phosphate synthase 1 deficiency treated with continuous hemodiafiltration and early living-related liver transplantation. Pediatr International (in press)
19. Naito S, Hiroma T, Nakamura T. Continuous negative extrathoracic pressure combined with high-frequency oscillation improves oxygenation in rabbit model of surfactant depletion. Bilo Med Engineering 2007;31:40-42
20. Nakamura T. Two cases of infants who needed cardiopulmonary resuscitation during early skin-to-skin contact with mother. J Obstetric Gynecol Res (in press)

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「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

### 分担研究報告書

Consensus2005 に則った新生児心肺蘇生法がトラインの開発と全国の周産期医療関係者に  
習得させるための研修体制と登録システムの構築とその効果に関する研究（7）

研究協力者 茨 聡 鹿児島市立病院総合周産期母子医療センター  
徳久琢也、丸山英樹、松井貴子、藤江由香、中澤祐介  
分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター

#### 研究要旨

2000年1月以降、選択的頭部冷却法を施行し生後18か月の時点での予後を判定できた14例を対象とした。妊娠週数、出生体重、臍帯動脈血もしくは入院時動脈血pH、BE、Lactate、Apgar score、BHT開始までの時間を予後別に検討した。

対象の14例中予後良好は7例、予後不良は7例であった。妊娠週数、出生体重、pH、BE、Lactateにおいて両群間で有意差を認めなかった。Apgar score 10分値は予後良好群が有意（予後良好群 $6.6 \pm 0.5$ 、予後不良群 $4.6 \pm 1.1$ 、 $p=0.004$ ）に高値を示した。また、Apgar score 10分値5点未満の症例は有意（ $p=0.04$ ）に予後不良となった。BHT開始までの時間では、予後良好群が有意（予後良好群 $3.3 \pm 1.2$ 時間、予後不良群 $4.8 \pm 1.0$ 時間、 $p=0.03$ ）に短かった。新生児蘇生法の普及により、出生早期Apgar scoreの改善が達成され、早期の脳低温療法の適応されれば、低酸素性虚血性脳症を発症した仮死児の予後は改善される可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

低酸素性虚血性脳症（HIE）に対する脳低温療法（BHT）施行方法として、我々は ECMO（extracorporeal membrane oxygenation）を用いた血管内冷却法と、cooling cap を用いた選択的頭部冷却法を用いている。今回、選択的頭部冷却法を施行した症例の周産期背景、予後について検討したので報告する。

#### B. 研究方法

2000年1月以降、選択的頭部冷却法を施行し生後18か月の時点での予後を判定できた14例を対象とした。妊娠週数、出生体重、臍帯動脈血もしくは入院時動脈血pH、BE、Lactate、Apgar

score、BHT開始までの時間を予後別に検討した。

#### C. 研究結果

1. 対象の14例中予後良好は7例、予後不良は7例であった。

2. 妊娠週数、出生体重、pH、BE、Lactateにおいて両群間で有意差を認めなかった。Apgar score 10分値は予後良好群が有意（予後良好群 $6.6 \pm 0.5$ 、予後不良群 $4.6 \pm 1.1$ 、 $p=0.004$ ）に高値を示した。また、Apgar score 10分値5点未満の症例は有意（ $p=0.04$ ）に予後不良となった。BHT開始までの時間では、予後良好群が有意（予後良好群 $3.3 \pm 1.2$ 時間、予後不良群

4.8±1.0時間、 $p=0.03$ ) に短かった。

#### E. 結論

新生児蘇生法の普及により、出生早期 Apgar score の改善が達成され、早期の脳低温療法の適応されれば、低酸素性虚血性脳症を発症した仮死児の予後は改善される可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

論文発表

1) 茨 聡 、新生児と人工臓器、日本周産期新生児医学会雑誌 42 : 733 - 741, 2006

学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし

発表者・著者氏名	学協会誌名	巻号	発表年月	発表論文名・著書名
茨 聡、丸山英樹、加藤英二、熊澤一真、丸山有子、徳久琢也、下野隆一、谷口博子	日本新生児学会雑誌	39:568	2003	新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法
茨 聡、熊澤一真	画像診断	23:1456	2003	脳室周囲白質軟化症の画像診断
脳室周囲白質軟化症の画像診断	日本医師会雑誌	132:668	2004	新生児の脳低温療法
Sameshima H., Ikenoue T., Ikeda T., Kamitomo M., Ibara S.	American Journal of Obstetrics and Gynecology	190:118	2004	Unselected low-risk pregnancies and the effect of continuous intrapartum fetal heart rate monitoring on umbilical blood gases and cerebral palsy.
Kobayashi K, Ibara S, Maruyama H, et al.	Hypothermia for Acute Brain Damage Springer, - Verlag Tokyo	164	2004	Study on Body Temperature Monitoring During Brain Hypothermia in Newborn Infants with Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy
Kumazawa K, Ibara S, Kobayashi K, et al	Hypothermia for Acute Brain Damage Springer, - Verlag Tokyo	320	2004	Changes of Blood Glutamate Levels in Hypoxic Ischemic Encephalopathy Patients Undergoing Brain Hypothermia
Yoneda S, Ibara S, Kobayashi K, Kato E, et al.	Obstet Gynaecol Res	31:57	2005	Low adjusted serum ionized calcium concentration shortly after birth predicts poor outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy
Kobayashi K, Ibara S, Kusumoto M, Maruyama H, Kato E, Maruyama Y	J Perinat. Med	33:360	2005	Changes of Lactate, Glucose, Ionized Calcium and Glutamate Concentrations in Cephalic Vein Blood during Brain Hypothermia Using Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in a Newborn Infant with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「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

分担研究報告書

Consensus2005 に則った新生児心肺蘇生法がトラインの開発と全国の周産期医療関係者に  
習得させるための研修体制と登録システムの構築とその効果に関する研究（8）

研究協力者 細野茂春 日本大学医学部小児科  
分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科

研究要旨

循環不全は末梢組織の障害をもたらす合併症および後障害の要因の一つである。しかし、超早産児の生後早期の循環管理については統一した見解がない。血圧は新生児集中治療室において最も利用されている循環管理のパラメータであるが血圧を指標とした管理には問題があることも指摘されている。末梢への酸素運搬には心機能、末梢血管抵抗、および循環血液量が重要な因子である。

先行研究として超低出生体重児で介入が無い群での循環血液量の代用であるヘモグロビン値と赤血球輸血の頻度、血圧の変化、合併症と死亡率について検討した。

結果は以下のようにまとめられた。

- 入院時のヘモグロビン値は 10.5g/dl から 18.8g/dl と広い分布をとっており中央値は 15.1g/dl であった。
- 中央値を境に2群に分類して検討したところ、高ヘモグロビン群で赤血球輸血の回避率が高く、総輸血回数が少なかった。血圧は生後24時間まで有意に高値であった。
- 死亡を目的変数とした多変量解析の結果、ヘモグロビン濃度とPapilleのIII度以上の頭蓋内出血が説明変数として選択された。

以上の結果から出生時に循環血液量を増やすことにより児の予後の改善が図られる可能性があることより胎盤血輸血について検討した。胎盤血輸血は欧米では後期結紮として行われておるエビデンスが集積されつつある。問題点としては在胎週数が短いほど胎盤血輸血が必要になるにもかかわらず後期結紮が施行しえない点にある。そこで臍帯のミルキングによる胎盤血輸血の安全性と効果についてパイロットスタディを行った。その結果、ミルキング群では以下結果が得られた。

- 入院時のヘモグロビン値の高値。
- 1分後のApgar scoreの高値と、入院時から生後12時間までの血圧の高値。
- 赤血球輸血の回避率が高く、総輸血回数の減少。
- 人工換気期間および酸素投与日数の短縮。
- 授乳量が100ml/kgまでに到達する日数の短縮。
- 頭蓋内出血および死亡率には差は認めなかった。

以上の結果から臍帯のミルキングは出生時の循環血液量を増加させ呼吸・循環状態の安定化に働く事が示された。さらに呼吸循環状態の早期の安定化が生存率の改善および後障害の軽減が図れる可能性があるため Neonatal Research Network を利用してこの仮説を検証するために”超早産児の赤血球輸血回避に対する臍帯のミルキングの多施設ランダム比較試験”を計画した。

## I. 先行研究

### A. 研究目的

循環状態の安定化の因子として心機能、末梢血管抵抗および循環血液量が重要な因子である。出生時の循環血液量の不足は児の予後に影響することが報告されている。出生時の循環血液量の測定は容易でなく臨床的にはヘモグロビン値で代用されている。

先行研究として超低出生体重児で介入が無い期間（早期結紮）でのヘモグロビン値と輸血の頻度、血圧の変化、合併症と死亡率について検討した。

### B. 研究方法

実施者：研究協力者

対象：臍帯の早期結紮が行われていた平成6年から平成11年に日本大学医学部附属板橋病院新生児集中治療室に入院した超低出生体重児

実施方法：診療録による後方視的検討

調査項目

ヘモグロビン値の中央値 15g/dl 未満を低ヘモグロビン群、15g/dl 以上を高ヘモグロビン群として2群に分類して両群で以下の項目について検討した。

1. 母体情報を含む背景因子
2. 輸血率および輸血回数
3. 出生後から96時間までの血圧
4. 背景因子
5. 多変量解析による死亡の危険因子

### C. 結果

#### 1. 母体情報を含む背景因子

54名の超低出生体重児の平均出生体重と在胎週数は $776 \pm 134\text{g}$ 、 $26.5 \pm 2.1$ 週であった。低ヘモグロビン群は26名、高ヘモグロビン群は28名でそれぞれの平均ヘモグロビン濃度は $12.9 \pm 1.2\text{g/dl}$ および $16.3 \pm 1.0\text{g/dl}$ であった。ヘモグロビンの分布は $10.5\text{g/dl}$ から $18.8\text{g/dl}$ と広い分布をとっていた。

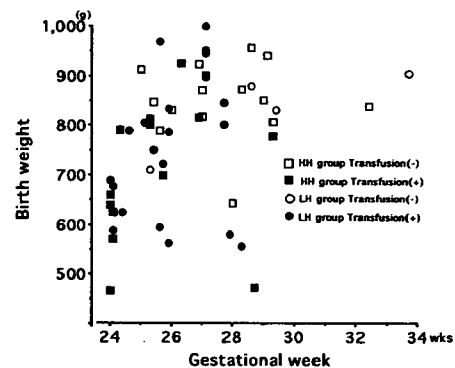


図1 出生時のヘモグロビン分布と輸血

#### 2. Kaplan-Meier法による輸血回避曲線の検討

有意に高ヘモグロビン群で輸血の回避がみられた。初回輸血日齢は有意に低ヘモグロビン群で早かった。退院までの輸血率および総輸血回数は高ヘモグロビン群で46.4%、 $2.4 \pm 3.0$ 回、低ヘモグロビン群で84.6%、 $3.7 \pm 3.0$ 回で有意差を認めた。

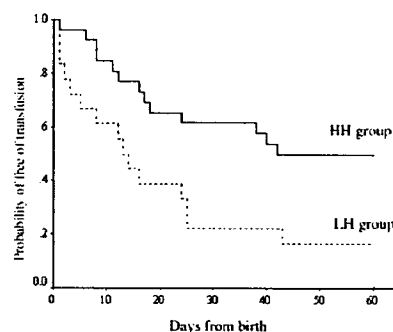


図2 Kaplan-Meier法を用いた輸血回避曲線

#### 3. 出生後から96時間までの血圧

高ヘモグロビン群では容量負荷および心血管作動薬の使用頻度が少ないにもかかわらず出生時から生後24時間まで収縮期および拡張期血圧は統計学的に有意に高値であった。



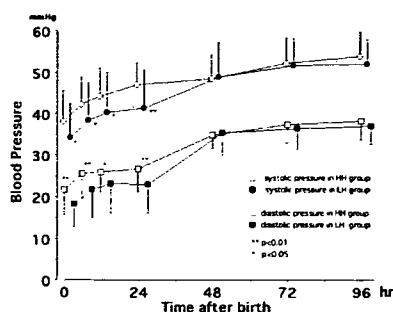


図3. 生後の血圧変化

#### 4. 背景因子の解析

低ヘモグロビン群では有意に胎児仮死の頻度が高く、1分後のApgar scoreに有意差はなかったが5分後のApgar scoreは有意に高ヘモグロビン群で高値であった。低ヘモグロビン群では有意に血圧安定の治療として心血管作動薬と容量負荷による治療の頻度が高かった。高ヘモグロビン群においてもヘモグロビン値22g/dl以上の多血症はみられなかった。最高ビリルビン値および高ビリルビン血症による光線療法期間に有意差はみられなかった。

#### 5. 多変量解析による死亡の危険因子

生存と死亡の2群間検定でp値が0.05未満であった在胎週数、胎児仮死、ヘモグロビン濃度、頭蓋内出血内、収縮期血圧の5つを説明変数、死亡を目的変数として多変量解析を行った。その結果として、ヘモグロビン濃度 (odds ratio 1.93 95% C.I. 1.07-3.49) とIII度以上の頭蓋内出血内出血 (odds ratio 21.76 95% C.I. 1.68-281.5) が死亡の危険因子として選択された。

#### D. 考案

出生時介入のない早期結紮による超低出生体重児においてヘモグロビン濃度は広範囲に分布していたが多血症はみられなかった。出生時の高ヘモグロビンは循環動態の早期安定化の因子であり、死亡に関して低ヘモグロビン値

とIII度以上の頭蓋内出血は有意な危険因子であることを明らかにした。以上のことから超低出生体重児の出生が予想される場合は出生時の胎盤血輸血による介入が児の予後を改善させる可能性があると考えられた。

## II. パイロット研究

### A. 研究目的

胎児-胎盤循環系の血液量は胎児循環血液量、臍帯血管内血液量と胎児側絨毛内血液量の総和であり、出生時の分布は種々の条件で変化する。一般的に在胎週数が短いほど胎児循環血液量の比率は低下する。出生時の要因として臍帯の結紮までの時間、児と胎盤との高低差と子宮収縮の有無により胎盤から児に流入する血液量が規定される。成熟児は臍帯の拍動の消失後、臍帯の結紮が行われるため児の循環血液量の不足が起こることは少ない。早産児でも臍帯の結紮時間を30秒以上遅らせるいわゆる後期結紮により循環血液量の確保が行われつつある。後期結紮が行われた児については循環動態の早期安定化が図られて血圧維持のための赤血球輸血の軽減および心血管作動薬の使用頻度の低下が報告されている。頭蓋内出血の頻度の減少が報告され、循環動態の安定化が出血の頻度の減少に寄与していることが推測されている。しかしながら超早産児では蘇生のために充分結紮までの時間がとれないことが報告されており、より循環血液量の不足が考えられる未熟な児ほど充分な後期結紮がおこえないことが臍帯の後期結紮の根本的な問題点として指摘されている。

我々は後期結紮に代わる手段として蘇生に影響を及ぼすことなく臍帯血管内の血液が輸血可能な臍帯のミルクキングに注目して同療法の効果と安全性に関して超早産児についてパイロット研究を行った。

### B. 研究方法

実施者：研究協力者

対象：日本大学医学部附属板橋病院で分娩となり新生児集中治療室に入院した在胎 24 週以上 29 週未満で出生した 40 例

実施方法：封筒法による無作為割り付け試験  
 ミルキングによる介入：児を胎盤の位置またはそれ以下に保持して、臍帯約 20cm を 2-3 回、胎盤側から児側にしごいた後、逆流がないように通常の位置で結紮

調査項目

臍帯のミルキングを行った 20 例と臍帯の早期結紮(<30 秒未満)で出生した 20 例をコントロール群として以下の項目について 2 群間検定を行った。

1. 母体情報を含む背景因子
2. ヘモグロビン濃度
3. 輸血率および輸血回数
4. 出生時の血圧
5. 呼吸
6. 栄養
7. 合併症および死亡

C. 結果

1. 母体情報を含む背景因子

2 群間で在胎週数および出生体重に有意差は見られなかった。羊膜絨毛膜炎、light-for-dates 児、前期破水と帝王切開の頻度に有意差はさかった。1 分後の Apgar score はミルキング群で有意に高値であったが 5 分値の Apgar score 両群で有意差はみられなかった。

2. ヘモグロビン濃度

出生時ヘモグロビン値はミルキング群で  $16.5 \pm 1.4$  g/dl コントロール群で  $14.1 \pm 1.6$  g/dl で有意にミルキング群で高値であった ( $p < 0.01$ )。

3. 輸血率および輸血回数

Kaplan-Meier 法を用いた輸血回避曲線で有意にミルキング群で輸血回避がなされていた。ミルキング群およびコントロール群で退院までの輸血率は 65.0%、30.0% で平均輸血回数は

$1.7 \pm 3.0$  回、 $4.0 \pm 4.2$  回で統計学的に有意差を認めた。

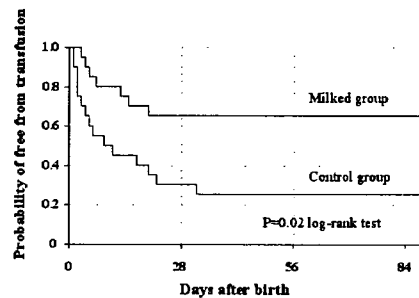


図4 Kaplan-Meier 法による輸血回避曲線

4. 出生時の血圧

出生時の平均血圧はミルキング群で  $34 \pm 9$  mmHg、コントロール群で  $28 \pm 8$  mmHg でミルキング群において統計学的に有意に高値であった。

5. 呼吸

呼吸に関する適応の指標として人工換気期間と 30%以上の酸素投与期間で検討するとミルキング群は  $21.9 \pm 19.1$  時間、 $6.0 \pm 9.4$  時間、コントロール群では  $36.1 \pm 25.3$  時間、 $14.4 \pm 15.5$  時間と人工換気および酸素投与からの離脱はミルキング群で有意に短期間であった。

6. 栄養

栄養開始日齢には両群で有意差はみられなかった。ミルキング群で有意に授乳量が体重当たり  $100$  ml/kg に達する日齢は早く、最大体重減少率は少なく、出生体重復帰日齢が早かった。

7. 合併症および死亡

両群で多血症はみられなかった。最高血清ビリルビン値に両群で有意差はみられなかった。頭蓋内出血の頻度はミルキング群 10.0%、コントロール群 20.0% で有意差はみられなかった。修正 36 週の時点での慢性肺疾患の頻度は

有意にミルク群で低かった。

死亡に関してはミルク群 2 例(10.0%、コントロール群 3 例(15.0%)で統計学的有意差はみられなかった。

#### D. 考案

臍帯のミルクによる出生時の介入により臍帯の後期結紮と同様な循環血液量の増加がみられた。その結果、呼吸・循環系の適応が早期に図られた可能性が示唆された。平均血圧が有意に高く末梢循環の改善から呼吸・循環への早期安定化のみならず腸管の血流の改善がみられることにより良好なカロリー摂取が可能となり体重の早期のキャッチアップが観察された。臍帯の後期結紮と比較して早い輸血速度にもかかわらず頭蓋内出血の頻度も上昇することなく重篤な副作用はみられなかった。介入できない症例はみられず臍帯の後期結紮と比較して手技の容易さの優位性がみられた。

### III 多施設共同研究

#### A. 研究目的

パイロット研究の結果、臍帯のミルクは臍帯の後期結紮と同等の臨床的効果があり手技の容易さから超早期産児においては臍帯の後期結紮と比較して臍帯のミルクに優位性があると考えられる。以上の仮説を検証するために多施設共同研究によりさらなるエビデンスの確立が必要と考え新生児臨床研究ネットワークを利用して以下の研究課題を作成した。

#### B. 研究課題の概略

課題名：超早期産児の赤血球輸血回避に対する臍帯ミルクの多施設ランダム化比較試験

目的：臍帯のミルクにより出生時の臍帯血輸血が、児の循環血液量の増加をきたし輸血の回避または回数を軽減し、出生早期の呼吸循環状態の安定化が超早期産児の精神運動発達予後を改善することを評価する。

試験のデザイン：多施設無作為割り付け比較試

験

対象：

#### 1. 選択基準

下記の(1)と(2)の条件をすべて満たすもの

(1) 在胎 24 週以上在胎 28 週未満で出生が予想される超早期産児

(2) 本試験に参加することの同意が代諾者から得られている症例

#### 2. 除外基準

下記の

(1) 胎児診断で大奇形(致死的奇形、染色体異常、骨系統疾患)、あるいは頭蓋内、心臓、腎臓など内臓形態異常、胎児水腫と診断された症例

(2) 超音波検査で推定体重が $-3SD$ 以下の児

(3) 一絨毛膜性双胎

(4) 品胎以上の多胎

(5) その他、試験責任医師または担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

#### 3. 介入方法

ミルク群は出生後、産科医により臍帯を児側から約 30cm の位置で結紮し切離する。蘇生台に児を移動し、蘇生チームは臍帯の結紮端を挙上し結紮部位から児側に向けて 3 秒程度でしっかりと 1 回ミルクを行い、逆流が起こらないよう通常的位置で結紮して切離する。対照群は臍帯を通常的位置で結紮し切離する。臍帯の結紮時期は 30 秒以内の早期結紮とする。

#### 4. 評価項目

##### i. Primary outcome

(1) 生後 4 週以内の初回の赤血球輸血および死亡

(2) 生後 4 週以内の総輸血量

##### ii. Secondary outcome

(1) 死亡(生後 2 週以内、全観察期間)

(2) 重篤な合併症(頭蓋内出血、慢性肺疾患、脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症、腸穿孔)の発生

(3) 重篤な有害事象の発生

- (4) 生後 24 時間以内のヘモグロビン濃度
- (5) 血圧の安定化と volume expander および昇圧剤の使用
- (6) 多血症、黄疸の発生
- (7) 修正年齢 1 歳 6 か月と暦年齢 3 歳での発達障害(精神運動発達遅滞、脳性麻痺、てんかん、視力障害、聴力障害)の発生

#### 5. 目標症例数

ミルク群 283 例、対象群 283 例 計 566 例

#### 6. 説明と同意

妊娠 24 週以上 28 週未満での分娩が予想される妊婦が発生した場合、研究計画書を参照のうえ、患者が「選択基準」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意の取得に進む。被験者の代諾者に対する説明は本試験を担当する科の医師が産科医の同席の上で「説明書」を用いて行う。特に説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本研究計画書に付帯するものとする。ただし、実施施設の規定に従い様式等を変更することは差し支えない。

#### 7. 倫理面への配慮

##### i. 臨床試験の実施基準等の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言の精神に則り「臨床試験に関する倫理指針」(改正指針：平成 17 年 4 月施行)を遵守しつつ実施する。

##### ii. 倫理審査委員会

本試験実施に先立ち、本試験実施計画書を試験実施医療機関の該当する倫理審査委員会等に提出し、本試験の倫理性・科学的妥当性の審査を受ける。

##### iii. 説明と同意

本試験への参加に対しては両親または法的保護者が代諾者となる。担当医師は、各実施医療機関の倫理審査委員会等で承認の得られた説明文書を用いて、代諾者に本試験の説明をする。最低 1 名の代諾者から本試験参加に対する自由意思による同意を文書で取得する。

同意文書には代諾者と被験者との関係を記録し、説明を行った担当医師、患者の代諾者が

記名、捺印または署名し、各自日付を記入する。担当医師は、患者が本試験に参加する前に記名捺印または署名と日付が記入された同意文書の写しおよび説明文書を患者および代諾者に渡し、同意文書をカルテに保管する。代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けない。

##### iv. 被験者の個人情報の保護

症例報告書の作成、被験者のデータの取り扱いについては、被験者のプライバシーを保護する。被験者の特定は被験者識別コード(症例番号)により行う。

研究に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た被験者のプライバシーに関する情報を第三者に漏洩しない。試験と解析が終了後 5 年間は、試験責任医師は原資料を安全に保管する。

#### C. 進行状況

i. ICMJE の基準を満たす医学情報大学病院医療情報ネットワーク UMIN Clinical Trial Registry に臨床試験登録をした。

ii. Neonatal Research Network のホームページ上に症例登録ページを開設した。

iii. 参加施設の倫理委員会への承認申請を開始した。

#### D. 結論

先行研究、パイロット研究の研究結果に基づき、臍帯のミルクにより出生時の臍帯血輸血が、児の循環血液量の増加をきたし輸血の回避または回数を軽減し、新生児早期の呼吸循環状態の安定化が超早期産児の精神運動発達予後を改善することという仮説を評価するために「超早産児の赤血球輸血回避に対する臍帯ミルクの多施設ランダム化比較試験」を実施する。

#### E. 海外との共同研究

胎盤血輸血に関する多施設前方視的無作為

試験がオーストラリア、米国、カナダ、イギリス、台湾で計画されている。特に Australia Placental Transfusion Group (APTG) 主催の多施設共同研究に Associated investigator として研究チームに参加し情報交換を行う予定である。また、placental transfusion に関する International Prospective Meta-Analysis にも協力予定である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, Takahashi S, Harada K: Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born less than 29 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Archives Disease of Childhood Fetal and Neonatal Edition 93: F14-19. 2008
2. Hosono S, Mugishima H, Kitamura T, Inami I, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, Takahashi S, Harada K. Effect of hemoglobin on transfusion and neonatal adaptation in extremely low birth weight infants. *Pediatr Int.* 2008 (in press)
3. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Takahashi S, Harada K: Predictive factors for survival for out-born infants born between 23 to 24 weeks of gestation. *Pediatr Int.* 2008 (in press)
4. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Shimizu M, Takahashi S, Hideo M: Developmental outcomes in persistent pulmonary hypertension treated with nitric oxide therapy. *Pediatr Int.* 2008 (in press)
5. Inami I, Okada T, Fujita H, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Harada K, Takahashi S,

Yamamoto T: Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. *Pediatr Res.* 61; 604-6:2007

6. Fujita H, Okada T, Inami I, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Mugishima H, Yamamoto T: Heterogeneity of high-density lipoprotein in cord blood and its postnatal change. *Clin Chim Acta.* 389;93-7:2008
7. Murabayashi M, Minato M, Okuhata Y, Makimoto M, Hosono S, Masaoka N, Okada T, Yamamoto T, Mugishima H, Takahashi S, Harada K: Kinetics of serum S-100 protein B in newborn with intracranial lesion. *Pediatr Int.* 50; 17-22. 2008
8. 細野茂春, 小高美奈子, 吉川香代, 木多村知美, 稲見育大, 藤田英寿, 宮林寛, 牧本優美, 湊通嘉, 岡田知雄, 麦島秀雄, 高橋滋, 原田研介, 宮川康司, 正岡直樹, 山本樹生. 極低出生体重児における臍帯の milking による赤血球輸血の減少効果. 周産期シンポジウム 25: 85-90, 2007
9. 細野茂春: 脳室上衣下出血 小児内科 増刊 39;375-376, 2007

### 2. 学会発表

1. 細野茂春, 湊通嘉, 岡田知雄, 高橋滋, 麦島秀雄: 超低出生体重児における赤血球 MAP 分割製剤導入による供血者の減少効果-血液製剤の有効利用- (ワークショップ: 新生児への血液製剤使用の問題点) 第 52 回日本未熟児新生児学会, 高松, 2007.11
2. 細野茂春, 知念詩乃, 米沢龍太, 木多村知美, 藤田英寿, 嶋田優美, 湊通嘉, 岡田知雄, 高橋 滋, 原田研介: End-tidal CO2 モニターによる出生時気管挿管の確認-ガイドライン 2005 の提言から- (ワークショップ: 周産期・新生児医療の新しい流れ) . 第 110 回日本小児科学会学術集会、京都 2007.4
3. 細野茂春: 新しい新生児蘇生法のガイドライン-Consensus2010 に向けての提言-超低出生

体重児の臍帯ミルクング. 第 10 回新生児呼  
吸療法・モニタリングフォーラム, 大町,  
2008.2

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「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

### 分担研究報告書

Consensus2005 に則った新生児心肺蘇生法がトライルの開発と全国の周産期医療関係者に  
習得させるための研修体制と登録システムの構築とその効果に関する研究(9)

研究協力者 森 臨太郎 大阪府立母子保健総合医療センター  
分担研究者 田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター小児科

#### 研究要旨

出生時の臍帯ミルクングに関して、成熟児、早産児に分けて、その効果を、現在まで施行された臨床研究を系統的・網羅的に検討した。Medline、Cochrane Library、EMBASE という三大医療系文献データベースを検索し、発見された 1156 文献を吟味した結果、全部で 4 件の臨床研究においてこの介入が検討されていた。成熟児においては 2 件の介入を好ましいとする研究と、1 件の介入を好ましくないとする研究が含まれ、いずれも観察研究であり、現時点ではルーチンの使用は推奨できないと考えられた。一方で早産児においては、一定の効果を報告する小規模単施設ランダム化比較試験が含まれ、今後多施設大規模ランダム化比較試験にて追試する必要があると考えられた。

#### A. 研究目的

臍帯ミルクングをすることは、しないことに比べて、新生児の臨床アウトカムを改善するか、現在までの科学的根拠を集積し、検討することを目的とする。

#### B. 研究方法

1) 臨床上の疑問を組立て、系統的検索ができるように洗練化する。下記が臨床上の疑問となった。

#### Cord Milking – CQ

- Amongst term and/or preterm infants, does cord milking or stripping improve their outcomes compared with without?
  - The outcomes include neonatal mortality, major complications, long-term neurological outcomes, cardiovascular stability and anaemia
  - Planned subgroup analysis: term/preterm infants

2) この臨床上の疑問に基づき、文献データベースにおいて文献の系統的な検索ができるように、検索式を策定する。検索式は下記のようになった。

### Cord Milking – Search Strategy

#	Search Strategy	Results
1	milks to	79216
2	strap to	46710
3	squeezes to	1644
4	or 1-3	119906
5	UMBILICAL CORD/	19319
6	umbilical to	42907
7	cord to	175883
8	or 5-7	199943
9	exp:INFANT/	951729
10	infant to	41
11	or 9-10	951772
12	INFANT, NEWBORN/	39338
13	(neonates or neonates) to	49521
14	or 11-12	49748
15	INFANT, PREMATURE	30512
16	premature to	0
17	or 13-14	10512
18	LOW BIRTH WEIGHT/	18423
19	(low or lower or etho.) to	3154
20	or 15-16	18000
21	or 11, 14, 17, 20	147394
22	4 and 5	1407
23	21 and 22	653

Medline – up to 28<sup>th</sup> November 2007

3) この検索式で見つかった研究論文一つ一つを批判的吟味し、エビデンスレベルを決定し、科学的根拠をまとめる。  
研究の含める基準としては、臨床上の疑問に対して検討している、介入研究、観察研究ともを含めた。

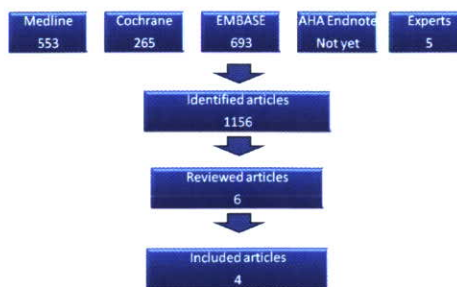
エビデンス・レベルは以下のように決定する。

Levels of Evidence for Therapeutic Interventions
LOE 1: Randomised Controlled Trials (or meta-analyses of RCTs)
LOE 2: Studies using concurrent controls without true randomisation (eg. “pseudo”-randomised) (or meta-analyses of such studies)
LOE 3: Studies using retrospective controls
LOE 4: Studies without a control group (eg. case series)
LOE 5: Studies not directly related to the specific patient/population (eg. different patient/population, animal models, mechanical models etc.)

### C. 結果

1) 以下の図のように、系統的検索によって発見されたのは、Medline から 553 文献、Cochrane Library からは 265 文献、EMBASE からは 693 文献、その他専門家からは 5 文献となった。

### Cord Milking – Identified Papers



2) 上記の図のように、発見された 1156 の文献に関して、文献の題名、抄録を検討することで、あきらかに関係のない文献を除去し、残った 6 文献に関して、系統的に批判的吟味を行い、最終的に 4 文献が採択された。

3) 4 文献に関しては、成熟児、早産児に分けて、研究の質とともに、エビデンスレベルを決定し、以下の表のようにまとめた。

### Mapping the evidence (Term Infants)

Good					
Fair		Siddall 1952 Siddall 1953			
Poor		Walsh 1969			
	1	2	3	4	5
	Level of evidence				

Supporting
Neutral
Opposing

成熟児において、臍帯ミルクングをおこなった研究は全部で三件あり、二件はこの介入は好ましいとする結果で、一件はこの介入は好ましくないとする研究であった。ともに観察研究であり、エビデンス・レベルは 2 であった。



### Mapping the evidence (Preterm Infants)

Good					
Fair	Hosono 2007				
Poor					
	1	2	3	4	5
	Level of evidence				

Supporting  
Neutral  
Opposing

早産児に関しては一件のランダム化比較試験を含めた、このランダム化比較試験では、効果は認められたものの、単施設の小規模研究となっている。

#### D. 考察

臍帯ミルクの効果について、早産児、成熟児に分けて、今までの科学的根拠について系統的に検討した。

成熟児に関しては、科学的根拠は弱く、複数の研究で相反する結果となっており、現段階では、ルーチンの使用は推奨できない。

早産児に関しては、小規模ランダム化比較試験一件のみだが、この試験において効果は認めているので、早急に多施設大規模研究にて追試する必要がある。

#### E. 結論

臍帯ミルクに関しては最新の科学的根拠を網羅的に検討した。この介入は成熟児に対してルーチンの使用は推奨できないが、未熟児に対しては早急に大規模多施設研究による検討が必要である。

#### F. 研究発表

なし

#### 参考文献

1) Siddall RS, Richardson RP. Milking or stripping the umbilical cord; effect on

vaginally delivered babies. *Obstet Gynecol.* 1953; 1: 230-3.

2) Siddall RS, Crissey RR, Knapp WL. Effect on cesarean section babies of stripping or milking of the umbilical cords. *Am J Obstet Gynecol.* 1952;63:1059-64.

3) Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, Takahashi S, Harada K. Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born less than 29 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Jan;93(1):F14-9.

4) Walsh SZ. Early clamping versus stripping of cord: comparative study of electrocardiogram in neonatal period. *Brit. Heart J.*, 1969;31:122

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）  
「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

**分担研究報告書**  
**日本人在胎週数別出生時体格基準値の作成に関する研究**

**分担研究者 板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科**

**研究要旨**

在胎週数別出生時体格基準値は、新生児のリスクを予想するうえでも、また早産児の出生後の成長の目安としても重要な指標で、広く利用されている。現在使用されている基準値は、1995年に出生した児のデータを作成されたもので、現状の周産期医療や母体の体格・栄養状態を反映していないことや、作成に利用された症例数が少ないなどの問題がある。そこで、今回新たな在胎週数別出生時体格基準値を作成することとなった。平成19年度は、その予備段階として日本産科婦人科学会周産期登録委員会のデータベース（2003～2005年）から得られた単胎児145,288人を対象に、在胎週数別出生時体重および身長（仮）基準値を作成し、1995年出生児による基準値と比較した。その結果、出生体重については男女とも早産児・初産で10パーセントイル値が1995年出生児より低く、正期産・経産で50および90パーセントイル値が1995年出生児より低かった。身長については顕著な差はなかった。1995年出生児で作成された在胎週数別出生時体格基準値と、その症例数が100倍以上のサンプル数で作成された今回の基準値では、男女ともに異なっており、後者では体重において10パーセントイル値が下方にシフトしていた。この理由の一つは、従来であれば子宮内死亡となる可能性が高かった子宮内発育遅延（IUGR）児が、子宮内死亡前に娩出されるようになったためであろうと推測される。したがって、出生した児の身体測定値を単純に数学的に処理してしまうと、10パーセントイル以上の児に占めるIUGR児が多くなってしまい、临床上リスクの予知が困難となってしまうことにもなりかねない。このような問題を解決するためには、欧米で推奨されている生物統計学的手法（HRV法やLMS法）を用いるなどの対策が必要と考えられる。次年度は全国の施設の協力を得て、前向き調査を行い、データを収集する予定である。

**研究協力者**

中村好一・上原里程（自治医科大学公衆衛生学）、楠田 聡（東京女子医大総合母子医療センター）、久保隆彦（国立成育医療センター周産期診療部産科）、青谷裕文（医療法人啓信会 京都きづ川病院小児科）、森臨太郎（大阪府立母子保健総合医療センター）、篠塚憲男（胎児医学研究所）、影山 操（国立病院機構岡山医療センター総合周産期母子医療センター）、

HIS 所属 31 施設（事務局長；磯部孟生）、三浦文宏（昭和大学小児科）

**A.研究目的**

在胎週数別出生時体格基準値は、新生児のリスクを予想するうえでも、また早産児の出生後の成長の目安としても重要な指標で、広く利用されている。しかし、現在使用されている基準値は1995年に出生した

児のデータを作成されたもので、現状の周産期医療や母体の体格・栄養状態を反映していないことや、作成のベースとなった症例数が 1133 名と少ない（とくに在胎 24 週以下）などの問題がある。

本研究の目的は、新たな在胎週数別出生時体格基準値を作成することにある。平成 19 年度はその予備段階として、日本産科婦人科学会周産期登録委員会のデータ（2003～2005 年）から得られた単胎児を対象に在胎週数別出生時体格の仮の基準値（体重・身長）を作成し、1995 年出生児による基準値と比較した。

## B.対象と方法

日本産科婦人科学会の協力を得て、同学会の周産期登録委員会のデータベースを利用した。2001～2002 年のデータベースには体重のみの記載しかないため、体重と身長に記載がある 2003～2005 年のデータベースを今回利用することとした。このうち、多胎児や死産児、胎児水腫、重篤な胎児形態異常、明らかなはずれ値のある症例を除いた 145,228 人を対象に検討した。なお、1995 年出生児では極端に症例数の少なかった在胎 22～24 週の症例数は、それぞれ 22 週が 107 例、23 週が 239 例、24 週が 356 例であった。

今回の基準値の作成にあたっては、以前の同じように在胎週数ごとの体重および身長の分布を男女別および初産・経産別に 10 パーセントイル、50 パーセントイル、90 パーセントイルを求め、それぞれについて *fitness curve* を求めた平滑化した。

## C.結果

### 1) 体重

図 1 は初産・男児の基準曲線であるが、1995 年に作成（実線）と比較すると、90 および 50 パーセントイル値はほぼ重なっているが、10 パーセントイルは 25～36 週の間で下方にシフトしていた。

図 2 は経産・男児の体重基準値である。1995 年出生児と異なる点は、late preterm～正期産児の 90 および 50 パーセントイルが下方にシフトしていることである。また、初産ほどではないが 10 パーセントイルも下方にシフトしている。

女児の体重についても男児と同様の傾向が認められた（図 3,4）。

2003～2005 年出生の男児および女児の体重を初産と経産別に示したのが図 5,6 である。1995 年出生児の基準値と異なり、在胎 32 週未満でも初産と経産で体重差を認めた。

### 2) 身長

1995 年出生児では身長の基準値は初産・経産では有意な差がなかったことから、初産、経産別に作成されていない。図 7 は 2003～2005 年出生の初産・男児の身長を、図 8 は経産・男児を重ね合わせたものである。ともに在胎 24 週以下で 90、50 パーセントイルが下方に幾分シフトしているが、1995 年出生児との差は少ない。

女児の身長についても男児と同様に、在胎 24 週以下で 90、50 パーセントイルが下方に幾分シフトしているが、1995 年出生児との差は少なかった（図 9,10）。

2003～2005 年出生の男児および女児の身長を初産と経産別に示したのが図 11, 12

である。ともに初産・経産で大きな差は認めなかった。

#### D. 考案

1995 年出生児で作成された在胎週数別出生時体格基準値と、その症例数が 100 倍以上のサンプル数で作成されたという相違はあるが、男女ともにその曲線は異なっており、後者では体重において 10 パーセントイル値が下方にシフトしていた。つまり、在胎 24~36 週の児の出生体重は正規分布をしていないことになる (図 13)。

この理由の一つは、早産児に占める子宮内発育遅延児 (IUGR) が多くなったため、つまり、従来であれば子宮内死亡となる可能性が高かった IUGR 児が、子宮内死亡前に娩出されるようになったためであろうと推測される。日本小児科学会新生児委員会が行った 2005 年出生の超低出生体重児の予後調査でも明らかのように、従来の基準値に当てはめた small for gestational age (SGA) 児の割合は、在胎 22 週~25 週が 20~22%、在胎 26 週が 28%、在胎 27 週が 48%と極めて高率に SGA 児が出生している。もちろん IUGR 児イコール SGA 児ではないが、出生体重の 10 パーセントイルを超える appropriate for gestational age (AGA) 児の一部には、IUGR 児が含まれていることを考慮するならば、出生した児の身体測定値を単純に数学的に処理してしまうと、現状ではさらに 10 パーセントイル以上の AGA 児に占める IUGR 児が多くなってしまい、臨床上リスクの予知が困難となってしまふことになりかねない。

このような問題を解決するためには、欧米で推奨されている生物統計学的手法、た

例えば Healy Rabash Yang (HR Y) 法や least mean square (LMS) 法を用いるなどの対策が必要となると考えられる。

周産期データベースには、体重や身長 of データは含まれているが、残念ながら頭囲のデータがなくこれをもとに基準値を作成することはできない。したがって、次年度は、全国の施設に依頼して前向き調査を行うこととし、その調査票を作成した (巻末資料参照)。調査を依頼する施設は HIS 所属 31 施設 (産科一次施設が中心:別掲) および全国周産期センターを予定している。

#### E. 結論

2003-2005 年出生の体重の 10 パーセントイル値は早産児において 1995 年出生児による在胎週数別体格基準値に比べて下方にたわんでいた。この理由の一つは、早産児に占める子宮内発育遅延児 (IUGR) が多くなったためであろうと推測される。したがって、出生した児の身体測定値を単純に数学的に処理してしまうと、10 パーセントイル以上の児に占める IUGR 児が多くなってしまい、臨床上リスクの予知が困難となってしまふことにもなりかねず、基準値の作成にあたってはこの点を配慮しなければならない。

#### F. 研究発表

1. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age  $\leq$  32 weeks. *Pediatr Int* 2008; 50:70-75.