

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究」

－分担研究報告書－

早産・低出生体重児の出生時血液検査基準範囲の作成

研究分担者 落合 正行 九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教講師
石村 匡崇 九州大学大学院医学研究院・成長発達医学 助教
福嶋 恒太郎 九州大学病院総合周産期母子医療センター母性胎児部門 講師
康 東天 九州大学大学院医学研究院・臨床検査医学 教授
研究協力者 原 寿郎 九州大学大学院医学研究院・成長発達医学 教授

研究要旨： 新生児・小児の血栓症の診断と治療の基礎となる、早産児・低出生体重児の入院時の血液検査基準値を設定した。既存のネットワークをもとに多施設共同臨床研究を行うインフラを整備し、11の関連施設から年間1000例程度のハイリスク新生児をデータベースに登録した。対象は関連施設に入院した全ての新生児であり、死亡退院と先天異常例は除外した。測定項目は標準化サーベイランス27項目のうち入院時ルーティン項目を選択した。入院時（日齢0-1）の血液検査所見を性別、在胎週数、出生体重別に層別化して、ノンパラメトリック法にて基準値と基準範囲（95%信頼区間）を設定した。ほとんどの項目で性差はなく、在胎週数や出生体重に比例して増加する項目（総蛋白、アルブミン、クレアチニン等）と変化しない項目（尿素窒素、カルシウム、カリウム等）を認めた。肝臓で合成される凝固線溶因子においては、出生時の基準範囲は在胎週数と出生体重に依存すると推測される。

A. 研究目的

本邦の周産期医療は世界トップレベルの救命率を誇るが、体が小さく未熟な新生児の特殊性ゆえに臨床研究が進みにくい。そこで、新生児・小児の血栓症の診断と治療の基礎となる、早産児・低出生体重児の入院時の血液検査基準値を設定した。

B. 研究方法

既存のネットワークをもとに多施設共同臨床研究を行うインフラを整備し、10の関連施設から年間1000例程度のハイリスク新生児をデータベースに登録した。対象は関連施設に入院した全ての新生児であり、死亡退院と先天異常例は除外した。測定項目は標準化サーベイランス27項目のうち入院時ルーティン項目を選択した。入院時（日齢0-1）の血液検査所見を性別、在胎週数、出生体重別に層別化して、ノンパラメトリック法にて基準値と基準範囲（95%信頼区間）を設定した。

（倫理面への配慮）

本研究は当院（22-131）および関連施設の

IRBの承認を受けており、UMIN-CTR（000083）臨床試験に登録している。

C. 研究結果

2010年4月から2013年3月までの研究期間で3189例のハイリスク新生児が登録され、2709例で基準範囲を求めた。

ほとんどの項目で性差は認めなかった。在胎週数や出生体重に比例して増加する項目（総蛋白；**図1**、アルブミン、クレアチニン等）と変化しない項目（尿素窒素、カルシウム、クロール；**図2**等）を認めた。

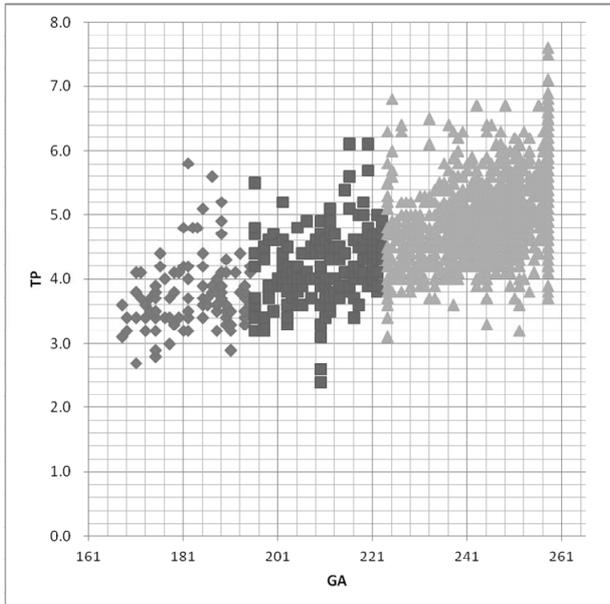


図 1 ; 出生時の総蛋白値 (縦軸) と在胎週数 (横軸) の散布図

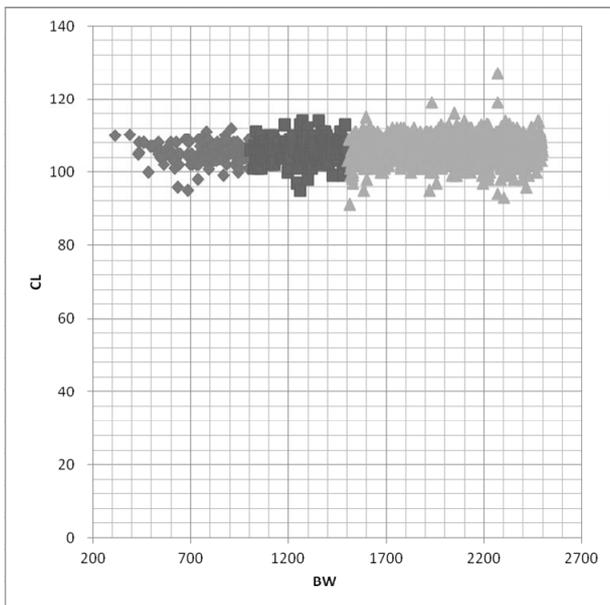


図 2 ; 出生時の血清クロール値 (縦軸) と出生体重 (横軸) の散布図

D. 考察

凝固線溶因子の測定法は施設間で標準化されていないため、本研究では基準範囲を求めることができなかった。しかしながら、肝臓で合成される総蛋白やアルブミン値では、性差はなく、在胎週数と出生体重に依存していた。凝固線溶因子においても同様の傾向が推測される。散布図において外れ値が散見されている。これらの症例の臨床背景を解析することで、肝臓に

おける合成や代謝が亢進、あるいは低下する因子が求められる。特発性 (二次性) 血栓症の病態解明の一助となる可能性がある。

E. 結論

早産児・低出生体重児の診療や臨床研究の基礎となる出生時の血液検査基準範囲を設定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究の成果は投稿準備中である。

1) Ochiai M, Kinjo T, Takahata Y, Iwayama M, Abe T, Ihara K, Ohga S, Fukushima K, Kato K, Taguchi T, Hara T. Survival and neurodevelopmental outcome of preterm infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Neonatology* 2014;105:79-84.

2) Yamada T, Kubota T, Nakamura M, Ochiai M, Yonezawa M, Yano T, Kawashiri T, Egashira N, Hara T, Masuda S. Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Aug 20.S0924-8579(14)00239-8.

3) Fujiwara A, Fukushima K, Inoue H, Takashima T, Nakahara H, Satoh S, Ochiai M, Hara T, Shimokawa M, Kato K. Perinatal management of preterm premature ruptured membranes affects neonatal prognosis. *J Perinat Med*. 2014 Jul;42(4):499-505.

4) 市山正子、大賀正一、松永友佳、金城唯宗、落合正行、堀田多恵子、浦田美秩代、古賀結、西村美香、康東天、原寿郎. 小児遺伝性血栓症スクリーニングのためのprotein C, protein S及びantithrombin活性値. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 23(1): 25-26, 2013

2. 学会発表

1) Ochiai M, Matsushita Y, Kusuda T, Ichiyama M, Kitajima J, Inoue H, Tanaka K, Ihara K, Ohga S, Hara T. Blood chemistry and hematology reference intervals in preterm or low birth weight infants at birth PAS and ASPR Joint Meeting 2014 May 3-6, 2014 Vancouver

2) Ichiyama M, Ohga S, Ochiai M, Tanaka K, Matsunaga Y, Kusuda T, Inoue H, Ishimura M, Takimoto T, Kusuda T, Koga Y, Hotta T, Kang D, Hara T: Genetic Screening of Protein C, Protein S and Antithrombin Deficiency in

Pediatric Thromboembolism. PAS and ASPR
Joint Meeting 2014 May 3-6, 2014 Vancouver
3) Ochiai M; Survival and neurodevelopmental
outcome of preterm infants born at 22-24
weeks of gestational age. The 25th FISP/M
August 30, 2014 Fukuoka

4) 市山正子、中村有香里、落合正行、石村匡崇、
楠田剛、浦田美秩代、堀田多恵子、康東天、大
賀正一、原寿郎. 胎児水頭症から診断された先天
性プロテイン C ヘテロ接合体欠損症の新生児例.
第 24 回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会
2014 年 6 月 13~14 日 横浜市

5) 市山正子、田中幸一、中村有香里、楠田剛、
落合正行、湯元康夫、福嶋恒太郎、原寿郎. 胎児
水頭症で発症した先天性プロテイン C 欠損症のヘ
テロ変異例. 第 50 回日本周産期・新生児医学会
2014 年 7 月 13~15 日 浦安市

6) 市山正子、落合正行、榎崎亮、井上普介、楠
田剛、高野由紀子、曳野俊治、佐藤和夫. 新生児
期に発症した日本児先天性プロテイン C 欠損症の
臨床像. 第 59 回日本未熟児新生児学会 2014 年
11 月 10-12 日 松山市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし