

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」

分担研究報告書

早期産児に対する臍帯ミルクングの有効性に関する研究

研究分担者 細野茂春 日本大学医学部准教授

研究要旨

目的:早期産児では臍帯遅延結紮は出生時のヘモグロビン値の上昇による輸血回数減少のみならず低血圧の頻度の改善と頭蓋内出血の頻度の減少が示されている。問題点として蘇生を必要とする早期産児では十分な時間臍帯結紮を遅らせられないことがあげられている。代替手技として我が国では臍帯ミルクングによる胎盤血輸血が行われているが十分なエビデンスはない。今回、早期産児に対する臍帯ミルクングの効果をメタ解析により明らかにする。
方法: 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、臍帯ミルクング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。

結果: 45 件の文献が 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 6 件をメタ解析に採用した。2 件は同一の対象群であるため 5 件の比較試験と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。メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager5.3 を使用し変量効果モデルで Forest plot を作成した。

生後 28 日以内での輸血率に関して 3 件の比較試験の結果から、臍帯ミルクングによる効果はリスク比 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。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統計学的に有意に低下を認めた。すべての重症度を含めた頭蓋内出血発症リスクはリスク比 0.55 [95%信頼区間 0.31, 0.99], 慢性肺疾患(修正 36 週)の発症リスクはリスク比 0.55 [95%信頼区間 0.36, 0.85] で共に統計学的に有意に発症リスクの低下を認めた。

考察: 早産児に対する臍帯ミルクングは輸血削減効果に止まらず死亡率および神経学的後障害発症のリスクである頭蓋内出血および慢性肺疾患の頻度を低下させることから中枢神経障害発症率も低下させる可能性があるためコストもかからず簡便なため積極的に行う手技と考えられる。長期的神経学的後障害の検討が今後の課題である

A . 研究目的

胎盤血輸血は臍帯遅延結紮と臍帯ミルク

グに大別される。正期産児では生後 6 か月まで

の鉄貯蔵に関しては有意に後期結紮群が高い

事から、国際蘇生法連絡委員会から発表された Consensus 2010 では蘇生を必要としない新生児では少なくとも 1 分以上の臍帯遅延結紮を推奨した。

早期産児でも臍帯遅延結紮は出生時のヘモグロビン値の上昇による輸血回数減少のみならず治療を必要とする低血圧の頻度の減少と頭蓋内出血の頻度の減少が示されている。問題は在胎週数が短い児ほど循環血液量が少ないにもかかわらず、未熟性のため十分な自発呼吸が出現しないことから臍帯結紮切離して蘇生が必要となる。そのため 1 分以上の十分な時間臍帯結紮を遅らせることができないこと指摘されている。我が国では臍帯遅延結紮に代わる方法として前方視的ランダム化比較試験による検証がなされないまま 1990 年代から臍帯ミルクングが導入されてきた経緯があった。我々は 2008 年に単一施設での在胎 29 週未満で出生した早期産児に対する臍帯ミルクングの効果を世界ではじめて報告した(Hosono S et al. 2008:93;F14-19)。

今回、早産児に対する臍帯ミルクングの効果をメタ解析により明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

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、臍帯ミルクング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。

メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager5.3 を使用し変量効果モデルで Forest plot を作成した。

C . 研究結果

結果:2014 年 12 月現在で 45 件の文献が 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 件は同一の対象者であるため 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)。今回検索された早期産児の研究は在胎 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。

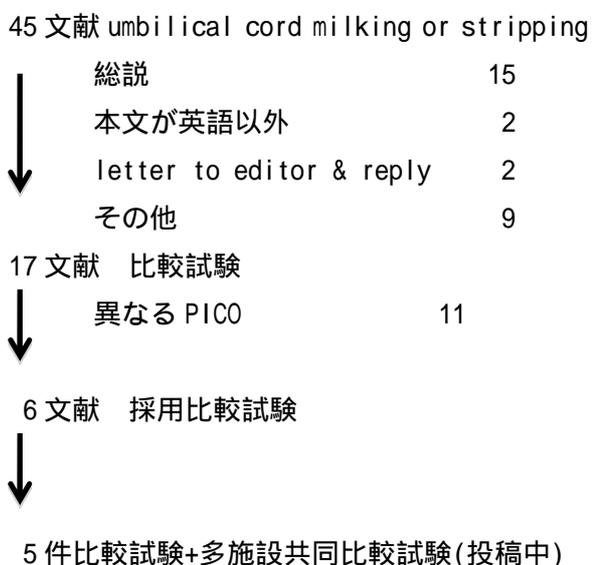


図 1 文献検索のフロー

表 1 に採用した文献の各症例数を示す。前向き研究が 5 件で薄口ム危険球が 1 件であった。ミルクングの回数は単回ミルクングが 1 件で 5 件は複数回ミルクングを行っていた。今回の早期産児で検索したが選択された研究では在胎 32 週以下で出生した児を対象としていた。

表 1 採用文献一覧

筆頭著者	発表年	ミルク 例数	コントロール 例数
Hosono S	投稿中	77	77
Patel S	2014	158	160
Alan S	2014	19	19
Katheria AC	2014	30	30
March MI	2013	36	39
Hosono S	2008	20	20

生後 28 日以内での輸血率に関して 3 件の報告があり、臍帯ミルクによりリスク比 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(図 2)。

Study or Subgroup	Milking Events	Total	Control Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year
Hosono S 2008	7	20	13	20	20.4%	0.54 [0.27, 1.06]	2008
March MI 2013	30	36	38	39	45.3%	0.86 [0.73, 1.00]	2013
Hosono S 2015	26	77	42	77	34.3%	0.62 [0.43, 0.90]	2015
Total (95% CI)		133	136	100.0%		0.70 [0.47, 1.04]	
Total events		63	93				
Heterogeneity: Tau ² = 0.09; Chi ² = 7.30, df = 2 (P = 0.03); I ² = 73%							
Test for overall effect: Z = 1.76 (P = 0.08)							

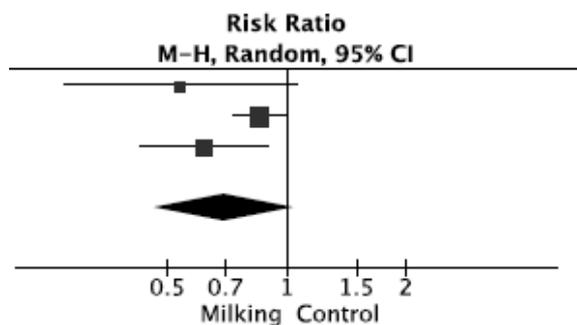


図 2. 日齢 28 未満の輸血率リスク

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

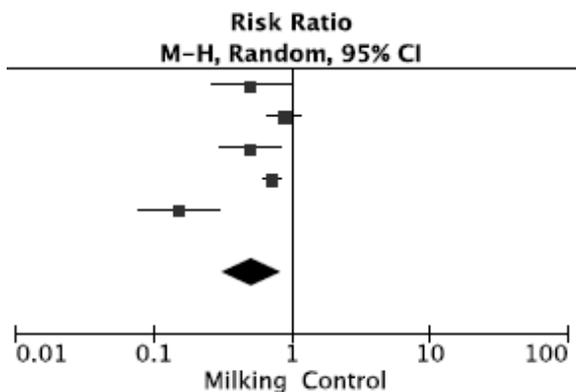


図 3. 入院中の輸血のリスク

副次指標としてヘモグロビン濃度はミルク群で 1.75g/dl [95%信頼区間 0.56, 2.92] と統計学的に有意に上昇していた(図 4)。

Study or Subgroup	Milking Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
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
Total (95% CI)			97			97	100.0%	1.75 [0.58, 2.92]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.55; Chi ² = 4.36, df = 1 (P = 0.04); I ² = 77%									
Test for overall effect: Z = 2.93 (P = 0.003)									

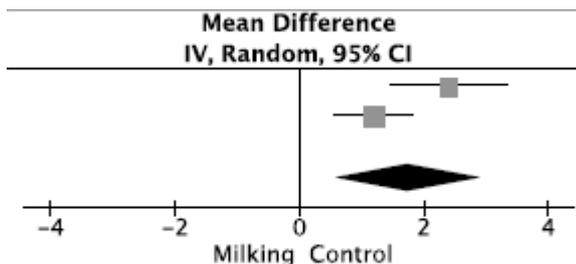


図 4 平均ヘモグロビン値の差

胎盤輸血量の評価をヘマトクリットで行っている文献が 2 例ありヘモグロビンと共に検討した。ミルク群で 4.83% [95%信頼区間 3.30, 6.36] と統計学的に有意に上昇していた(図 5)。

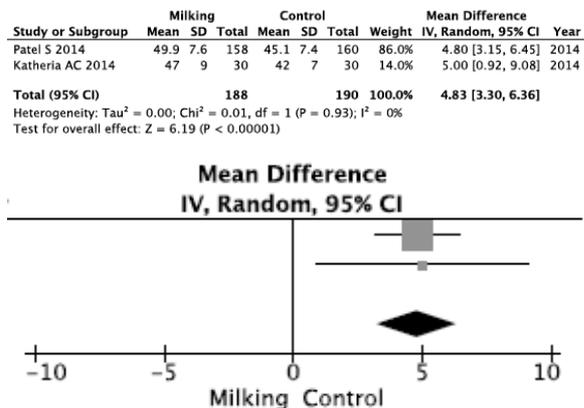


図 5 平均ヘマトクリット値の差

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 6)。

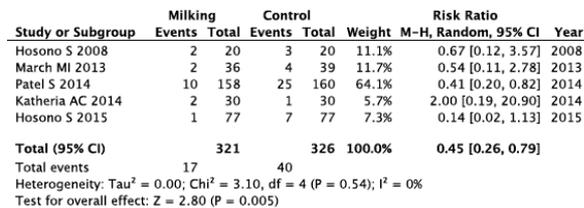


図 6. 入院中の死亡リスク

すべての重症度での頭蓋内出血発症のリスク比は 0.55 [95%信頼区間 0.36, 0.85] で統計学的に有意にミルキング群で低下を認めた(図 7)が III・IV 度の頭蓋内出血の発症リスクに有意差は見られなかった(図 8)。

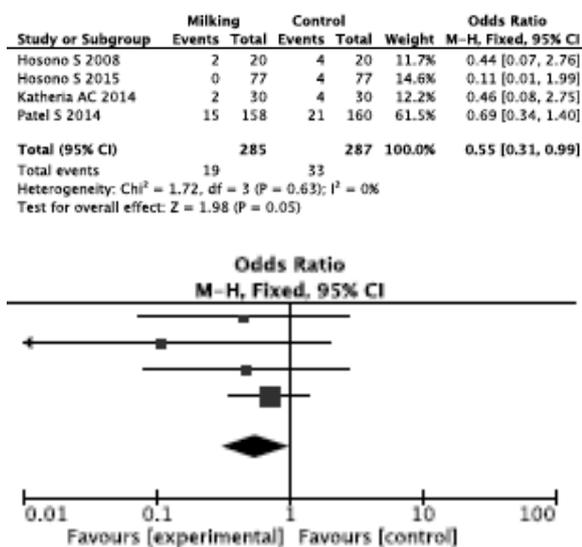


図 7. すべての重症度での頭蓋内出血のリスク

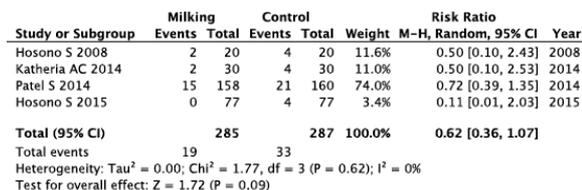


図 8 III, IV 度の頭蓋内出血のリスク

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 9)。

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	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 M 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
Total (95% CI)		163		166	100.0%	0.55 [0.36, 0.85]	
Total events	26		51				
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 3.08, df = 3 (P = 0.38); I ² = 2%							
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)							

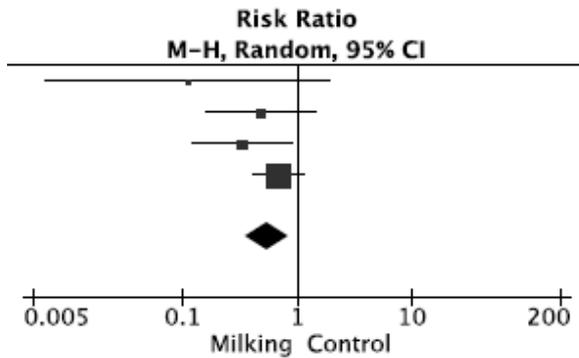


図9 慢性肺疾患発症のリスク

D . 考察

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およびヘマトクリットの上昇を認め、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は低下を認めた。また III, IV 度の重症群においても有意差は無いもののリスク比は 0.62 [95%信頼区間 0.36, 1.07] であることから減少させる傾向は見られており症例数が増えることにより有意差を認める可能性がある。

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 らが 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、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。

E . 結論

早産児に対する臍帯ミルクは輸血削減効果に止まらず死亡率および神経学的後障害発症のリスクである頭蓋内出血および慢性肺疾患の頻度を低下させることから中枢神経障害発症率も低下させる可能性があるためコストもかからず簡便なため積極的に行う手技と考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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)
3. 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)
4. Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Masanori Tamura. 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)
5. 細野茂春. 胎盤血輸血. 小児内科 2015(印刷中)

2. 学会発表

1. 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

2. 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

3. 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 randomizes controlled trial. Pediatrics Academic Societies Annual meeting. San Diego 2015.4(予定)

G. 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

3.その他

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
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)