

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」

**総合研究報告書（平成25年度・26年度）**

胎盤血輸血による早期産児の死亡率と合併症減少効果に関する研究

研究分担者 細野茂春 日本大学医学部准教授

#### 研究要旨

1. 新生児臨床研究ネットワーク（Neonatal Research Network：NRN）のデータベースを使用してどのような母体ステロイドと胎盤血輸血が早期産児の短期予後改善につながるかを検討した。2. 平成 25 年度の検討の結果、胎盤血輸血が予後改善につながることから、特に我が国で行われている臍帯ミルクの効果についてメタ解析を行った。

#### 研究 1 NRN データベース解析による介入効果の検討

対象：2007 年から 2011 年の 5 年間に出生し在胎 24 週以上 28 週未満の児で大奇形および染色体異常症を伴った児を除外した 8,612 名を対象とした。

結果：ステロイド投与は全体で 51.5%であった。週数別では在胎 24 週の児の生存率改善に有意に寄与していた。呼吸窮迫症候群の発症率に関してステロイド投与は全体では有意に低下が見られた。週数別の検討では在胎 27 週では統計学的に有意に呼吸窮迫症候群の発症率が低かった。また頭蓋内出血の頻度はステロイド投与で低下が見られたが、壊死性腸炎、特発性腸穿孔では母体ステロイド投与群で発症率が高かった。感染症の頻度には差が無かった。

一方、ミルクの効果に関しては生存率について 1 週毎の在胎週数および在胎 22 週から 30 週全体で検討すると有意差はなかったが在胎 22 週から 26 週で検討すると有意に胎盤血輸血群で死亡率が低下していた( $p<0.04$ )。輸血回避については在胎 22-30 週全体で検討すると有意差はなかったが 1 週間毎の在胎週数で検討すると 26 週以降胎盤血輸血群で輸血率が低かった( $p<0.001$ )。死亡または輸血で検討すると在胎 26 週から 30 週で有意差を認めた( $p<0.001$ )。

#### 研究 2

対象:Pub ME で検索された 5 件の臍帯ミルクと臍帯早期結紮の比較試験と我が国での多施設共同研究の計 6 件の臨床研究の結果をメタ解析した。

方法：メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager 5.3 を使用した。

結果：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群で 1.75 g/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 ] で臍帯ミルクにより統計学的に有意に低下を認めた。

## 考察

コホート研究でも前方視的研究においても胎盤血輸血は早産児に対して輸血率軽減のみならず生存率向上が期待される治療法である。さらに神経学的後障害の危険因子である頭蓋内出血と慢性肺疾患の頻度の低下も見られる事から神経学的後障害の軽減に寄与する可能性はある。出生前ステロイドの実施率が 50%であり胎盤血輸血の施行率が 20%であることを考えると実施率を高めることにより超早産児のさらなる予後改善がはかれる可能性があることが示唆された。

### A．研究目的

我が国の新生児の治療成績は世界トップクラスであるが在胎週数がより短い超早期産児では生存率および合併症頻度の改善余地が残されている。出生前介入としては母体ステロイド投与の有効性が報告されてきている。一方、出生時には胎盤血輸血、特に臍帯遅延結紮の効果が報告されている。臍帯遅延結紮は出生後 1 分以上臍帯結紮を遅らせることによって胎盤血の児への移行を期待する。早期産児では正期産児と比較して循環血液量が少なく胎盤血輸血が必要な児ほど在胎週数が短くその未熟性のため蘇生を必要とすることが多くの十分な時間臍帯結紮を遅らせることができないことが問題となっている。我が国では臍帯遅延結紮に代わる方法として 1990 年代から臍帯ミルクが行われてきたが、早産児における前方視的ランダム化比較試験は 2008 年に Hosono らがはじめて報告し、輸血率および輸血回数の軽減が図られることが報告された。本研究においては新生児臨床研究ネットワーク(NRN)に登録された極低出生体重児のデータから母体ステロイド投与と胎盤血輸血の効果について後方視的に検討した。また臍帯ミルクの効果についてメタ解析により分析する。

### B．研究方法

#### 1. NRN データベース解析による介入の効果の検討

2003 年から NRN のデータベース登録が始

まったが胎盤血輸血が調査項目に加わった 2007 年から 2011 年の 5 年間に出生し在胎 24 週以上 28 週未満の児で大奇形および染色体異常症を伴った児を除外した 8,612 名を対象とした。週数毎の生存率および合併症の頻度の有意差検定は多群間の 2 検定で、生存・死亡の有無および母体ステロイド投与の有無での各疾患の頻度は 2 群間の 2 検定を行った。有意差は  $p < 0.05$  とした。統計的検定には IBM SPSS Statistics Ver.20 で行った。

データは NRN から匿名化されたデータをエクセルファイルで提供された。

### C．研究結果

生存群と死亡群 2 群間の検討では母体ステロイド投与で有意に死亡率の低下が見られた。呼吸窮迫症候群は両群で統計学的な有意差は見られなかった。動脈管開存症は生存群でそれ以外の疾患はすべて死亡群で有意に合併頻度が高かった。

ステロイド投与により 24-27 週全体での死亡率の低下が見られた。在胎週数別では 24 週で有意に死亡率の低下が見られた。母体ステロイド投与では死亡率を約 40%低下することが示された ( $p < 0.001$ , 95%CI: 0.44-0.80)(表 2)

ステロイド投与で呼吸窮迫症候群、頭蓋内出血の頻度の低下が見られたが動脈管開存症、早発型感染症の発症には有意差はなかった。しかし消化管疾患である壊死性腸炎および特発性

小腸穿孔はステロイド投与群で有意に高かった(表 3)。

表 1 . 生存群と死亡群での合併症頻度

項目	生存	死亡	95%C.I.	O.R.
男児	54.1	54.6	0.83 to 1.16	
Steroid	52.2	44.2	1.09 to 1.51	1.38
RDS	73.5	74.8	0.93 to 1.03	
Air leak	2.8	10.9	0.18 to 0.32	0.24
PDA	54.8	47.4	1.14 to 1.60	1.35
IVH	19.9	40.4	0.31 to 0.44	0.37
IVH>=III	5.4	27.6	0.12 to 0.18	0.15
NEC	1.9	13.7	0.09 to 0.17	0.12
SLIP	3.4	11.8	0.20 to 0.35	0.27
Sepsis	10.7	63.6	0.19 to 0.27	0.22

95%C.I.:95%信頼区間、O.R.:オッズ比

表 2 . 在胎週数別ステロイドの生存に対する効果

GA	有り	無し	95%C.I.	O.R.
24 週	12.9	20.1	0.44 to 0.80	0.59
25 週	10.3	13	0.56 to 1.06	0.77
26 週	5.6	7.9	0.47 to 1.00	0.69
27 週	4.8	5.1	0.61 to 1.40	0.93

表 3 . 母体ステロイド投与の有無による合併症頻度

項目	有り	無し	95%C.I.	O.R.
RDS	72.9	76.1	0.78 to 0.97	0.86
PDA	55.2	53.9	0.97 to 1.18	1.07
IVH	18.9	25.5	0.61 to 0.77	0.69
IVH>=III	6	9.1	0.53 to 0.78	0.65
NEC	3.7	2.3	1.20 to 2.16	1.61
SLIP	4.8	3.6	1.05 to 1.72	1.35
Sepsis	12.4	13.6	0.78 to 1.05	0.9

一方、臍帯ミルクングに関しては年次別の施行率は 20%前後で母体ステロイドの 50%にはおよばないが増加傾向にある(図 1)

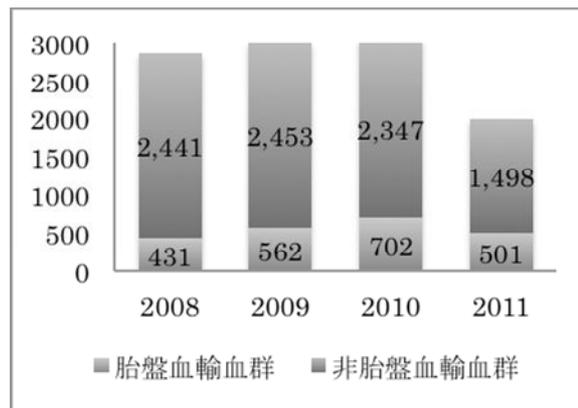


図 1 胎盤血輸血施行率の年次推移

生存率に関しては 1 週毎の在胎週数および週数在胎 22 週から 30 週全体で検討すると有意差はなかった(表 4)。

表 4 胎盤血輸血群と非胎盤血輸血群の比較

週	胎盤血輸血 有り		胎盤血輸血 無し		P 値
	死亡	生存	死亡	生存	
22	24	28	121	84	0.09
23	42	129	134	366	0.57
24	48	239	116	589	0.92
25	31	258	94	700	0.61
26	19	330	68	882	0.27
27	14	314	55	1152	0.82
28	4	318	33	1348	0.28
29	3	241	27	1470	0.71
30	2	152	23	1477	0.91
total	187	2009	671	8068	0.19

在胎 22 週から 26 週で検討すると有意に胎盤血輸血群で死亡率が低かった(95%信頼区間 0.12-0.17, p<0.04) (表 5)。

相対リスク比は 0.84 で Number needed to treat は 38 であった。

表 5 胎盤血輸血群と非胎盤血輸血群の比較

	胎盤血輸血 有り		胎盤血輸血 無し		p
	死亡	生存	死亡	生存	
22-26	164	984	533	2621	0.04
27-30	23	1025	138	5447	0.59
total	187	2009	671	8068	0.19

## 2. メタ解析による臍帯ミルクの効果

### B 研究方法

PubMed で umbilical cord milking または umbilical cord stripping を検索用語として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、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。

### C. 研究結果

2014 年 12 月現在で 45 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 件は同一の対象群であるため 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。

45 文献 umbilical cord milking or stripping

↓

総説	15
本文が英語以外	2
letter to editor & reply	2
その他	9

↓

17 文献 比較試験

↓

異なる PICO	11
----------	----

↓

6 文献 採用比較試験



5 件比較試験+多施設共同比較試験(投稿中)

図 2 . 文献検索のフロー

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

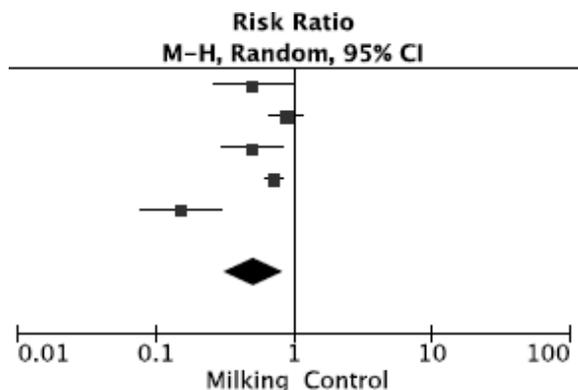


図 3 . 入院中の輸血のリスク

副次指標としてヘモグロビン濃度はミルク

ング群で 1.75 g/dl [ 95%信頼区間 0.56, 2.92 ] ( 図 6 )  
と統計学的に有意に上昇していた( 図 4 )。

Study or Subgroup	Milking			Control			Weight	Mean Difference	IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total				
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
<b>Total (95% CI)</b>			<b>97</b>			<b>97</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.75</b>	<b>[0.58, 2.92]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.55; Chi<sup>2</sup> = 4.36, df = 1 (P = 0.04); I<sup>2</sup> = 77%  
Test for overall effect: Z = 2.93 (P = 0.003)

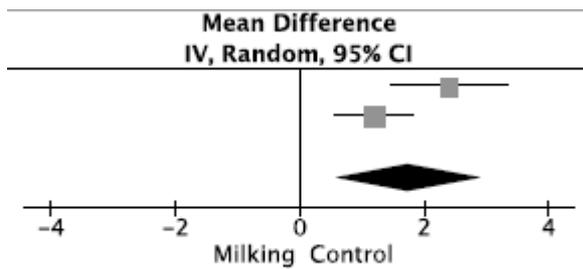


図 4 平均ヘモグロビン値の差

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と( 図 5 )。

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio	M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total				
Hosono S 2008	2	20	3	20	11.1%	0.67	[0.12, 3.57]	2008
March MI 2013	2	36	4	39	11.7%	0.54	[0.11, 2.78]	2013
Patel S 2014	10	158	25	160	64.1%	0.41	[0.20, 0.82]	2014
Katheria AC 2014	2	30	1	30	5.7%	2.00	[0.19, 20.90]	2014
Hosono S 2015	1	77	7	77	7.3%	0.14	[0.02, 1.13]	2015
<b>Total (95% CI)</b>		<b>321</b>		<b>326</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.45</b>	<b>[0.26, 0.79]</b>	

Total events: 17 (Milking), 40 (Control)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 3.10, df = 4 (P = 0.54); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)

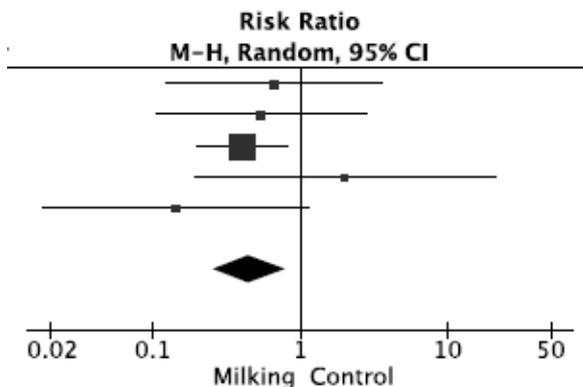


図 5. 入院中の死亡リスク比

すべての重症度での頭蓋内出血の発症のリスク比は 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と( 図 7 )。

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Odds Ratio	M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	2	20	4	20	11.7%	0.44	[0.07, 2.76]
Hosono S 2015	0	77	4	77	14.6%	0.11	[0.01, 1.99]
Katheria AC 2014	2	30	4	30	12.2%	0.46	[0.08, 2.75]
Patel S 2014	15	158	21	160	61.5%	0.69	[0.34, 1.40]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>285</b>		<b>287</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.55</b>	<b>[0.31, 0.99]</b>

Total events: 19 (Milking), 33 (Control)  
Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 1.72, df = 3 (P = 0.63); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)

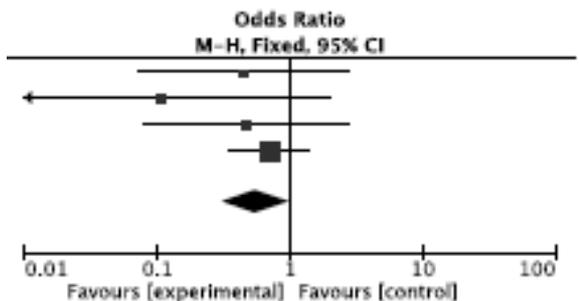


図 6. すべての重症度での頭蓋内出血のリスク

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と( 図 7 )。

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio	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 MI 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
<b>Total (95% CI)</b>		<b>163</b>		<b>166</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.55</b>	<b>[0.36, 0.85]</b>	

Total events: 26 (Milking), 51 (Control)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.01; Chi<sup>2</sup> = 3.08, df = 3 (P = 0.38); I<sup>2</sup> = 2%  
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)

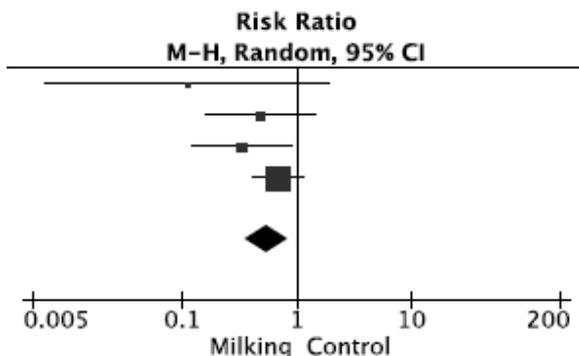


図 7 慢性肺疾患発症のリスク

D. 考察

コホート研究においてもメタ解析において

も早産児において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低下を認めた。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 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あり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。

また、母体ステロイド投与は児の生存率向上に対して有意に寄与しており出生後の早発型敗血症の頻度の増加は見られなかった。2007 年から 2011 年までのデータでは母体ステロイド投与率は 51.4%に過ぎず投与率の上げることによりさらなる予後改善につながる事が期待でき、出生前ステロイドと現在 20%前後である出生時の胎盤血輸血の施行率を上げることにより早産児においてさらなる予後改善につながると考えられた。

#### E . 結論

胎盤血輸血はコストフリーでその手技も簡便であるため早産児の蘇生を必要とする児に関しては臍帯遅延結紮に代わる介入方法として臍帯ミルクを推奨すべきで出生前ステロイドと共に施行率を上げる必要がある。

#### F . 健康危険情報

(代表者のみ)

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ghavam S, Batra D, Mercer J, Kugelman A, Hosono S, Rabe H, Kirpalani H. Effects of Placental Transfusion in Extremely Low Birth Weight Infants: Meta-analysis of Long and Short term outcomes. Transfusion. 54:1192-8;2014

2. 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

3. 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. 2015(in press)

4. 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)

5. 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)

6. 細野茂春.胎盤血輸血.小児内科 2015(印刷中)

##### 2. 学会発表

1. Hosono S. Umbilical cord milking in extremely low birth weight infants\* Result of

RCT in Japan. 3<sup>rd</sup> Neonatal Resuscitation Research Workshop. Maryland USA 2013.4.

2. Hosono S. Placental transfusion; New strategy of neonatal resuscitation Up dated. China-US (Xiaoxiang) Summit of Pediatrics. Changsha China 2013.6

3. 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

4.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

5.細野茂春, 長野伸彦, 宗像俊, 田口洋祐, 吉川香代, 白倉幸宏, 岡田知雄, 高橋滋, 高橋昌里. 超早産児の臍帯血内残存血液量に関する検討. 第58回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2014. 11

6. 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 randomized controlled trial. Pediatrics Academic Societies Annual meeting. San Diego 2015.4 (予定)

3.その他  
なし

H . 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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Ghavam S, Batra D, Mercer J, Kugelmann A, Hosono S, Rabe H, Kirpalani H.	Effects of Placental Transfusion in Extremely Low Birth Weight Infants: Meta-analysis of Long and Short term outcomes.	Transfusion.	54	1192-8	2014
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)