

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
池田智明	厚生労働省科学研究「妊産婦死亡班」の取り組み	関沢昭彦、長谷川潤一	日本の妊産婦を救うために 2015	東京医学社	日本	2015	23-27

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
Ishikawa H, Miyazaki K, Ikeda T, Murabayashi N, Hayashi K, Kai A, Ishikawa K, Miyamoto Y, Nishimura K, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M	The Effects of Antenatal Corticosteroids on Short- and Long-Term Outcomes in Small-for-Gestational-Age Infants.	Int J Med Sci	12(4)	259-300	2015
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M.	Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan.	J Matern Fetal Neonatal Med	25	1-7	2015
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M.	Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet	292(6)	1239-46	2015
村林奈緒、石川浩史、石川薫、宮崎顕、林和俊、甲斐明彦、池田智明	我が国の基幹的周産期施設における単胎頭位早産の分娩様式：MFICU連絡協議会でのアンケート調査結果	日本周産期・新生児医学会雑誌	第51巻第3号	1115-1118	2015

村林奈緒、池田智明	治療：投与時の注意点 ならびに副作用 出生 前ステロイド投与	周産期医学	Vol. 45 No 6	840-842	2015
村林奈緒、石川浩史、石川薫、宮崎颯、林和俊、甲斐明彦、池田智明、楠田聡、藤村正哲	我が国における単胎超 早産（在胎28週未満） の分娩様式の現状～周 産期母子医療センター ネットワークデータベ ースの解析から	日本周産期・ 新生児医学会 雑誌	第51巻第4 号	1182-1189	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」

### 分担研究報告書

## 胎盤血輸血による早期産児の死亡率と輸血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

国際蘇生連絡協議会で発表された Consensus2010 で仮死のない正期産児は 1 分以上臍帯結紮を遅らせる臍帯遅延結紮が推奨された。昨年改定になった Consensus2015 では早産児に対しては 30 秒以上の臍帯遅延結紮が提案された。早産児では蘇生のために十分な時間臍帯遅延結紮が行えないことから在胎 28 週以下の早産児に関しては臍帯遅延結紮に代えて臍帯ミルキングを代用することが提案された。いずれも小規模のランダム化比較試験の結果であるため強い推奨には至っていない。我が国では超早産児を中心に臍帯ミルキングが 1990 年代から行われてきた。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我が国の胎盤血輸血の普及率と早期産児の赤血球輸血と死亡率の減少効果研究について検討した。

### 研究 1

対象：2005 年からデータベースの運用が開始されたが胎盤血輸血の項目が追加された 2008 年から 2014 年の 7 年間に登録された在胎 22 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 13,730 名を対象とした。

結果：2008 年から 2014 年の 7 年間の胎盤血輸血施行率は 33.7% であったが初回登録年の 2007 年は 18.2% で 2014 年は 50.9% と施行率は 2.8 倍となった。ミルキングの効果に関しては生存率について在胎週数 22 週から 28 週までの 1 週毎の及び全体で有意差はなかった。輸血回避については在胎 22-28 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在胎 24 週で出生した群以外では胎盤血輸血によって有意 ( $p < 0.01$ ) に赤血輸血が回避されていた。エンドポイントを輸血または死亡で検討すると在胎 22 週から 28 週全ての週数で胎盤血輸血群で有意に低値で、全ての週数で合算しても有意 ( $p < 0.01$ ) に低値であった。胎盤血輸血の方法は 129 施設中回答のあった 92 施設中 82 施設が臍帯ミルキング法、5 施設が臍帯遅延結紮法で未実施が 5 施設であった。

### 研究 2

対象：PubMed で検索された 5 件の臍帯ミルキング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。

考察: 我が国では胎盤血輸血は在胎 28 週以下での出生では多くの施設で行われておりその方法は実施施設の場合 94%は臍帯ミルクング法で実施されていた。蘇生を必要とする早産児では蘇生に影響をおよぼさない臍帯ミルクング法による胎盤血輸血が主流であり、死亡および重篤な合併症である頭蓋内出血の頻度と赤血輸血の減少効果が認められる。昨年国際蘇生連絡協議会で発表された Consensus2015 において臍帯ミルクングはエビデンス不足で推奨度が低いながらも国際ガイドラインにも言及されているので、我が国での実施率が約半数である事から実施率向上に向けた啓蒙活動とエビデンス補強のための論文作成が必要と考えられた。

#### A. 研究目的

国際蘇生連絡協議会で発表された Consensus2010 では仮死のない正期産児は 1 分以上臍帯結紮を遅らせる臍帯遅延結紮が推奨された。昨年改定になった Consensus2015 では早産児に対しては 30 秒以上の臍帯遅延結紮が提案された。早産児では蘇生のために十分な時間臍帯遅延結紮が行えないことから在胎 28 週以下の早産児に関しては臍帯遅延結紮に代えて臍帯ミルクングを代用することが提案された。いずれも小規模のランダム化比較試験の結果であるため強い推奨には至っていない。

我が国では超早産児を中心に臍帯ミルクングが 1990 年代から行われてきた。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我が国の胎盤血輸血の普及率と早期産児の赤血球輸血と死亡率の減少効果研究について文献的考察をふまえて検討した。

#### B. 研究方法

##### 研究 1

2005 年出生児から新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network : NRN) のデータベース登録がはじまって現在 129 施

設での登録データを使用して胎盤血輸血の項目が追加された 2008 年から 2014 年の 7 年間に登録された在胎 22 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 13,730 名を対象とし、我が国の胎盤血輸血の普及率と早期産児の赤血球輸血と死亡率の減少効果研究について検討した。統計的解析には SPSS (IBM) を用いて検討した。

##### 研究 2

PubMed で検索された 5 件の臍帯ミルクング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。メタ解析は The Cochrane Collaboration から提供されている Review Manager5.3 を使用した。

##### (倫理面への配慮)

データベース解析に関しては東京女子医科大学を中央倫理新施設として承認を得た後に施設及び患者氏名を匿名化されたデータをパスワードで保護された Excel データとして提供を受けた。

#### C. 研究結果

2008 年から 2014 年の 7 年間の胎盤血輸血

施行率は 33.7% であったが初回登録年の 2007 年は 18.2% で 2014 年は 50.9% と施行率は 2.8 倍となった(図 1, 2)。ミルクングの効果に関しては生存率について在胎週数 22 週から 28 週までの 1 週毎の及び全体で有意差はなかった(表 1)。

図 1. 対象者の年次推移と施行割合

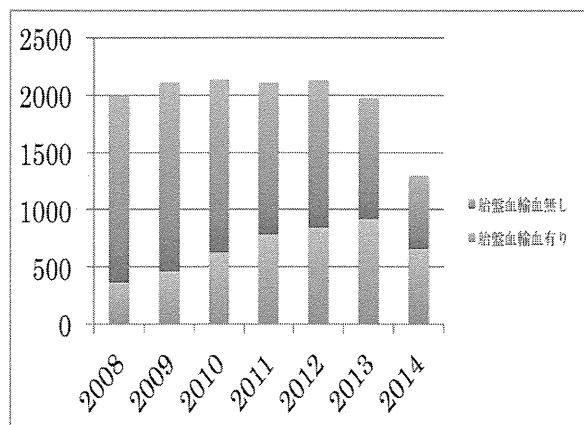
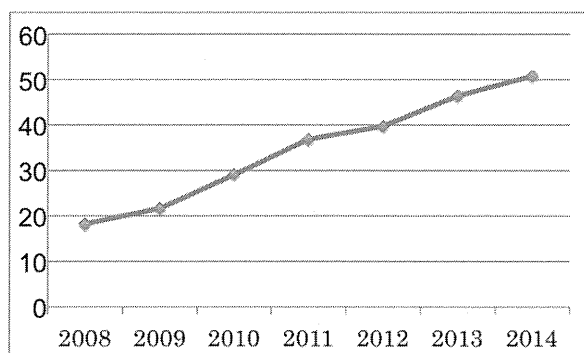


図 2. 胎盤血輸血率の年次推移



ミルクングの効果に関しては生存率について在胎週数 22 週から 28 週までの 1 週毎の及び全体で有意差はなかった(表 1)

表 1 胎盤血輸血と死亡

週数	胎盤血輸血有り			胎盤血輸血無し			p 値
	総数	死亡	%	総数	死亡	%	
22	158	65	41.1	289	142	49.1	0.11
23	494	107	21.7	808	199	24.6	0.22

24	676	94	13.9	1087	170	15.6	0.32
25	756	54	7.1	1288	121	9.4	0.08
26	847	37	4.4	1467	88	6	0.09
27	816	28	3.4	1894	80	4.2	0.33
28	893	10	1.1	2257	43	1.9	0.12
Total	4640	395	8.5	9090	843	9.3	0.14

輸血回避については在胎 22-28 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在胎 24 週で出生した群以外では胎盤血輸血によって有意( $p < 0.01$ )に赤血輸血が回避されていた(表 2)。

表 2 胎盤血輸血と赤血輸血率

週数	臍帯血輸血有り			胎盤血輸血無し			p 値
	総数	輸血	%	総数	輸血	%	
22	158	157	99.4	289	240	83	<0.01
23	494	450	91.1	808	679	84	<0.01
24	676	573	84.8	1087	894	82.2	0.17
25	756	439	58.1	1288	894	69.4	<0.01
26	847	422	49.8	1467	820	55.9	<0.01
27	816	231	28.3	1894	766	40.4	<0.01
28	893	155	17.4	2257	572	25.3	<0.01
Total	4640	2427	52.3	9090	4865	53.5	0.18

エンドポイントを輸血または死亡で検討すると在胎 22 週から 28 週全ての週数で胎盤血輸血群で有意に低値であった。また 22 週から 28 週全ての週数で合算し検討しても有意 ( $p < 0.01$ ) に低値であった(表 3)。

表 3 胎盤血輸血と赤血球輸血

週数	臍帯血輸血有り			臍帯血輸血無し			p 値
	総数	輸血	%	総数	輸血	%	
22	158	143	90.5	289	289	100	<0.01
23	494	427	86.4	808	738	91.3	<0.01

24	676	541	80	1087	938	86.3	<0.01	にならない臍帯ミルキングで代用するのは合理的である。
25	756	470	62.2	1288	922	71.6	<0.01	
26	847	440	51.9	1467	842	57.4	0.01	今回の検討から大規模観察研究においても臍帯ミルキングの効果は認められたことから我が国では胎盤血輸血の実施率が 50%に留まっていることから本研究の論文化と啓発活動が必要である。
27	816	231	28.3	1894	791	41.8	<0.01	
28	893	155	17.4	2257	589	26.1	<0.01	
Total	4640	2407	51.9	9090	5109	56.2	<0.01	

胎盤血輸血の方法は 129 施設中回答のあった 92 施設中 82 施設が臍帯ミルキング法、5 施設が臍帯遅延結紮法で未実施が 5 施設であった。

#### D. 考察

蘇生を必要とする児における臍帯遅延結紮の研究は脱落例が多いことが問題となっている。一方、臍帯ミルキングは蘇生を必要とする児においても蘇生主義に影響をおよぼさず実施可能な胎盤血輸血の手技である。我が国では在胎 28 週以下の児においては臍帯ミルキング法が主体であるがその実施率は約半数である。臍帯ミルキングは臍帯遅延結紮と同様な効果を認めることが確認された。昨年発表された Consensus2015 においてはエビデンスになる論文が不足していたことから臍帯ミルキングについての推奨と提案は以下のようなものである。

##### 推奨と提案

28 週以下の新生児に対し、人における有益性のエビデンスが不十分で有り、臍帯ミルキングを積極的にルーチンで使用する根拠は乏しい。

臍帯ミルキングは個々の状況、また研究といった環境で考慮され、初期血圧、血液学的指標、頭蓋内出血を改善し得る。長期的転帰の改善や安全性に関する根拠は認められない。

ただし、在胎 28 週以下での早産児で蘇生処置を必要とする場合、CoSTR2015 で推奨する臍帯遅延結紮は実施困難であり、蘇生処置の妨げ

## 研究 2.

### A. 研究目的

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競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 年代から臍帯ミルキ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キ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、早期産児に対する臍帯ミルキ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期産児、臍帯ミルキング、臍帯早期結紮、輸血率の低下とした。

#### 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

早期産児、臍帯ミルキング、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

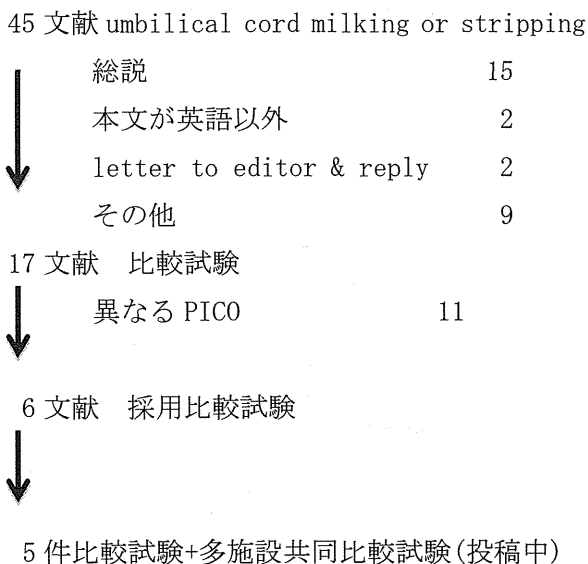


表 1 に採用した文献の各症例数を示す。前向き研究が 5 件で薄ロム危険球が 1 件であった。ミルキングの回数は単回ミルキングが 1 件で 5 件は複数回ミルキングを行っていた。今回の早

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。

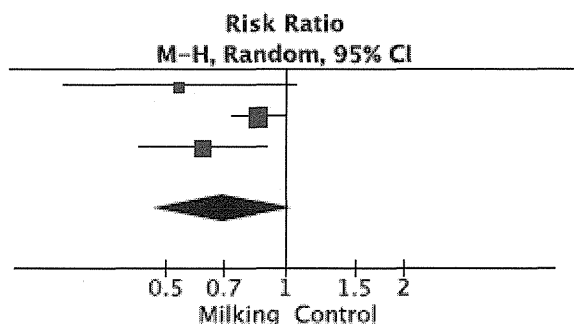
表 1 採用文献一覧

筆頭著者	発表年	ミルクング	コントロール
		例数	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、臍帯ミルクングによりリスク比 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)。

図 2. 日齢 28 未満の輸血率リスク

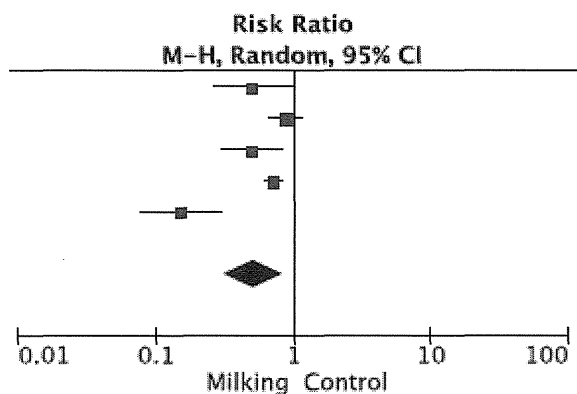
Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	7	20	13	20	20.4%	0.54 [0.27, 1.06]	2008
March MI 2013	30	36	38	39	45.3%	0.86 [0.73, 1.00]	2013
Hosono S 2015	26	77	42	77	34.3%	0.62 [0.43, 0.90]	2015
<b>Total (95% CI)</b>		<b>133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



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)。

図 3. 入院中の輸血のリスク

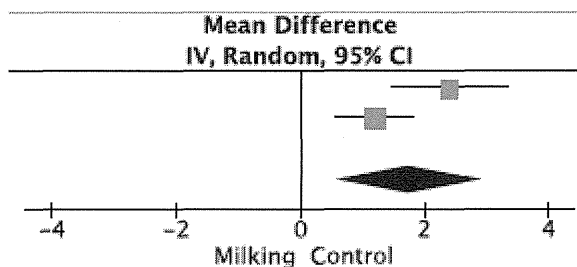
Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	7	20	14	20	16.9%	0.50 [0.26, 0.97]	2008
Alan S 2014	15	19	17	19	22.9%	0.88 [0.67, 1.17]	2014
Katheria AC 2014	11	30	22	30	19.3%	0.50 [0.30, 0.84]	2014
Patel S 2014	90	158	127	160	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 [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)							



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(図 4)。

図 4. 平均ヘモグロビン値の差

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Mean	SD			
Hosono S 2008	16.5	1.4	14.1	1.6	45.8%	2.40 [1.47, 3.33]	2008
Hosono S 2015	15.3	2.1	14.1	1.9	54.2%	1.20 [0.57, 1.83]	2015
<b>Total (95% CI)</b>					<b>97</b>	<b>1.75 [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)							



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。ミルクング群で 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

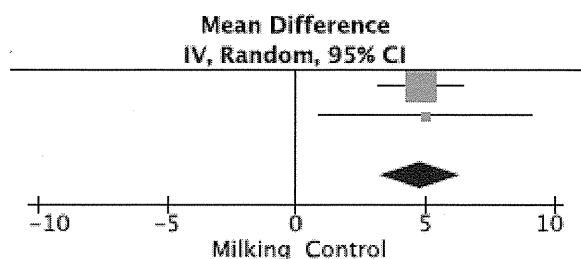


(図 5)。

図 5. 平均ヘマトクリット値の差

Study or Subgroup	Milking			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Patel S 2014	49.9	7.6	158	45.1	7.4	160	86.0%	4.80 [3.15, 6.45]	2014
Katheria AC 2014	47	9	30	42	7	30	14.0%	5.00 [0.92, 9.08]	2014
<b>Total (95% CI)</b>			<b>188</b>			<b>190</b>	<b>100.0%</b>	<b>4.83 [3.30, 6.36]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.01, df = 1 (P = 0.93); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 6.19 (P < 0.00001)

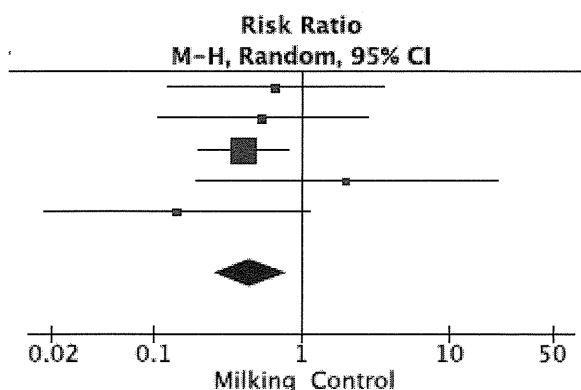


入院中の死亡に関してはリスク比 0.45 [95%信頼区間 0.26, 0.79] で臍帯ミルクングにより統計学的に有意に低下を認めた(図 6)。

図 6. 入院中の死亡リスク

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 [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)



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] であり統計学的に有意にミルク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

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 [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)

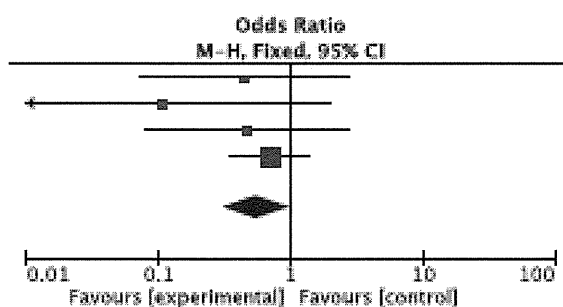
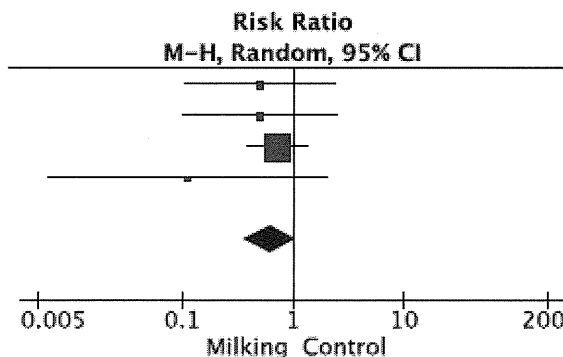


図 8. III, IV 度の頭蓋内出血のリスク

Study or Subgroup	Milking		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hosono S 2008	2	20	4	20	11.6%	0.50 [0.10, 2.43]	2008
Katheria AC 2014	2	30	4	30	11.0%	0.50 [0.10, 2.53]	2014
Patel S 2014	15	158	21	160	74.0%	0.72 [0.39, 1.35]	2014
Hosono S 2015	0	77	4	77	3.4%	0.11 [0.01, 2.03]	2015
<b>Total (95% CI)</b>		<b>285</b>		<b>287</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.62 [0.36, 1.07]</b>	

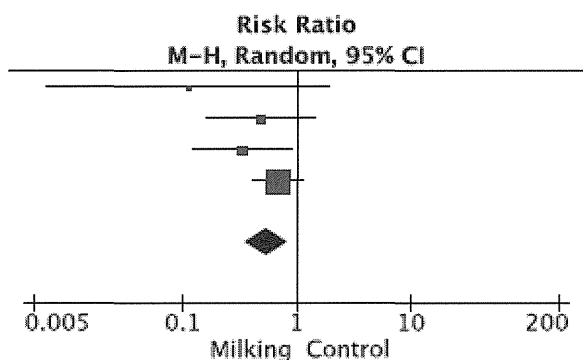
Total events: 19 (Milking), 33 (Control)  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 1.77, df = 3 (P = 0.62); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 1.72 (P = 0.09)



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)。

図 9. 慢性肺疾患発症のリスク

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 [0.36, 0.85]</b>	
Total events	26		51				
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)							



#### 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

蘇生を必要とする児に対する臍帯ミルクは臍帯遅延結紮に代わる手技として赤血輸血リスクの軽減のみならず重篤な合併症や死亡リスクを軽減させられる可能性がある。神経学的長期予後に関する検討の報告がわずかなので我が国のランダム化比較試験およびデータベースによる解析の結果を早急に論文化する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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 <29 weeks of gestation: a retrospective study. *J Perinatol.* 35:590-4. 2015

##### 2. 学会発表

1) Hosono S, Masanori Tamura, Mikiya Hirano, Rintaro Mori, Satoshi Kusuda, Masanori Fujimura. One-time umbilical cord milking after cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion, mortality rate in extremely preterm infants; Multicenter randomized controlled trial. 2015 Pediatric Academy Society annual meeting. San Diego (USA). 2015.

2) One-time umbilical cord milking after

cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion, mortality rate in extremely preterm infants; Multicenter randomized controlled trial. Cord Clamping and other measures to influence Placental Transfusion at Preterm birth collaborators' meeting. San Diego (USA). 2015.

3) 細野茂春、田村正徳、平野慎也、森倫太郎、楠田 聡、藤村正哲. 早産児における臍帯切離後の臍帯ミルキング 1 回法の効果: 多施設共同研究. 第 51 回日本周産期・新生児医学会. 福岡. 2015.

4) 細野茂春: 新生児・小児の病態の特殊性と輸血医療. 「輸血医療 Up to Date」 第 14 回京阪神輸血・免疫・血液研究会. 大阪. 2015.

5) Hosono S, Tamura M, Hirano S, Mori R, Kusuda S, Fujimura T. Eighteen-Month Corrected Age Developmental Outcomes of Extremely Preterm Infants Enrolled in a Randomized Controlled. Pediatric Academic Societies (PAS) 2016 Meeting. Baltimore USA (2016年5月発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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

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
Hosono S, Mugishima H, Takahashi S, Takahashi S, Masaoka N, Yamamoto T, Tamura M.	One-time umbilical cord milking after cord cutti ng has same effectiven ess as multiple-time u mbilical cord milking in infants born at <29 w eeks of gestation: a re trospective study	J Perinatol	35	590-4	2015

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「我が国に適応した神経学的予後の改善を目指した新生児蘇生法ガイドライン作成のための研究」  
分担研究報告書

INTACT 研究登録児の予後評価に関する研究

研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科 学内教授

研究要旨：INTACT 研究のアウトカムである 3 歳、修正 1.5 歳予後が正確に評価できるフォローアップ体制の構築と維持のため、予後評価のプロトコルの作成、周知と予後登録状況のモニタリングを行った。全対象の 84%が修正 1.5 歳評価終了となる時点で、予後登録率は 74%、登録例の受診率は 90%、脱落判明率は 6%、統一の発達検査実施率は 95%と過去の予後調査報告に比較し、高いフォローアップ率が得られていることが明らかとなった。修正 1.5 歳の予後登録 2372 名の解析で、死亡・脳性麻痺・発達遅滞の合併の割合は、いずれも過去の報告より低率であった。予後評価期間からの逸脱、データ不備などの問題点も認められ、主要評価項目である 3 歳予後が正確に評価できる体制を維持することが今後重要である。

A. 研究目的

周産期医療質と安全の向上のための介入プログラム（以下 INTACT 研究）は、診療のガイドラインに基づき、参加施設の診療行為に介入することで、ハイリスク児である極低出生体重児の予後が改善するかどうかを比較対照試験で実証することを目的としている。先行研究で診療行為への介入は終了したが、主要評価項目である 3 歳予後、副次評価項目である修正 1.5 歳予後の評価は継続している。本分担研究では、1) アウトカムである研究登録児の予後が正確に評価し、その結果を国内外に発信できるようプロトコルを作成した先行研究から引き継ぎ、2) プロトコルに基づきフォローアップが確実に実施されるようフォローアップ体制を構築すること、3) 予後評価とその登録状況をモニタリングし、研究支援室と研究参加施設へフィードバックすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 予後評価プロトコルの確定と評価の妥当

性の検討

「障害なき生存=Intact Survival」の定義を確率し、副次評価項目である修正年齢 1 歳 6 か月～2 歳未満での予後評価方法、主要評価項目である 3 歳での予後評価方法を確定し、各々評価シートを作成、配布する。

修正 1 歳半および 3 歳の極低出生体重児を対象とし、本研究で発達評価に用いる新版 K 式検査の発達指数 (DQ) と広く国際的に用いられる Bayley III 検査との相関を検討する。

2) 評価プロトコルの周知と対象の脱落予防と脱落への対応

統一した予後評価のため、医師向け Q&A 集を作成する。予後評価を行う担当医師、発達評価に関わる心理士を対象とした研修会をそれぞれ開催する。脱落予防のためのメール等もちいたフォローアップのシステム化と脱落例への対応方法を検討し対策を行う。

3) 予後評価状況の把握

平成 25 年 9 月から開始した、修正 1 歳 6 か月の予後評価状況を把握するため、研究登録症

例の出生年月と在胎期間から評価期間が終了する修正 24 か月相当時期を算出し、予後の登録状況のモニタリングを行う。その結果を研究参加施設にフィードバックする。

#### 4) 修正 1.5 歳の予後

平成 28 年 1 月末時点で、修正 1.5 歳の予後が登録された INTACT 研究対象例の予後について基本統計解析を行う。

#### (倫理面への配慮)

INTACT 研究は、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。また研究実施主体とは独立した中央倫理委員会の承認を得た。

新版 K 式発達検査の相関研究については、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。研究対象の保護者に研究説明を行い書面で同意を得た後に実施した。

### C. 研究結果

#### 1) 予後評価プロトコルの確定と評価の妥当性の検討

##### ①障害なき生存(intact survival)の定義

「死亡、重度神経学的障害(SND)、神経学的障害(NDI)がないこと」である。具体的には表 1 に示した合併症の有無と程度に従って判定することとした。神経学的障害の他に身体的障害の有無と程度についても判定する。その他の重要な障害の有無は副次評価項目に含まれる。

##### ②評価プロトコルの確定と評価シートの作成・配布

定義に基づくアウトカム評価の方法と内容を決定した。必須内容は身体計測、身体合併症：呼吸、消化器、腎機能の評価、神経学的合併症：脳性麻痺(CP)、GMFCS のスコア、視機能、聴覚の評価、発達検査：原則的に心理士による新版 K 式検査とした。

1 歳 6 か月は修正月齢 18~24 か月、3 歳は暦

月齢 36~42 か月の受診での健診とし、評価シート修正 1 歳 6 か月用、3 歳用を作成し配布した。児の発達や生活の質に影響する事柄について、問診用紙で聴取できるよう、共通の問診用紙を作成、配布した。

##### ③新版 K 式発達検査の妥当性検証

極低出生体重児を対象とした新版 K 式発達検査と Bayley III の相関研究の研究対象、年齢、方法、評価項目を定めた研究プロトコールを作成し倫理審査の承認を得た。Bayley III ができる心理士の養成が必要であり、検査道具を用いて研究協力者の心理士の講習会を開催した。講習会とビデオ確認を行い 10 名の心理士が新版 K 式検査と Bayley III の両検査が実施可能となった。本研究の介入対象以外の修正 1 歳 6 か月の極低出生体重児に対して、新版 K 式検査と Bayley III の両検査の実施を開始した。

修正 1 歳 6 カ月児での結果を解析した結果、両検査の対応する領域のスコア(認知適応と Cognitive、言語社会と language、姿勢運動と Motor)の Pearson の相関係数(95%信頼区間)は、順に 0.73 (0.64-0.80)、0.74 (0.65-0.81)、0.67 (0.56-0.76)であり高い相関関係が認められた。この結果を平成 27 年度に学会および論文発表した。

##### 2) 評価プロトコルの周知と対象の脱落予防と脱落への対応

##### ①評価プロトコルの周知

評価プロトコルの周知の方法として、評価マニュアルを作成し配布した。実施に評価を行う上で生じた疑問等に答え、全研究参加施設に共有できるよう、担当者会議、研究班会議で周知するとともにフォローアップ Q&A 集・資料集を作成し配布した。これらの配布物は随時、研究ホームページに載せダウンロード可能とした。平成 27 年度には、平成 27 年 2 月から始まった 3 歳の予後評価の Q&A 集の改訂版(資料

### 1) を作成し、研究施設に配布した。

プロトコルの確認、発達評価の統一化、脳性麻痺の診断と本研究で採用した GMFCS のスコア法を内容とした研修会を開催した。研修会不参加施設や担当者の変更等もあり、平成 27 年度には、GMFCS のスコア法のビデオ DVD を全施設に配布した。発達の評価は心理士による新版 K 式検査を原則としたため、研究の概要と目的の理解、NICU 医療の概略と極低出生体重児の発育・発達の特徴、周産期医療に関わる心理士の役割、INTACT 研究における発達評価の方法の統一化、極低出生体重児を対象とした新版 K 式検査のおこりうる問題点や対応、家族への支援を内容とした、心理士向け研修会を開始し周知を図った。

### ②脱落予防と脱落への対応

確実なフォローアップが実施できるよう研究支援室と協力して、各施設の担当医あてに対象児のフォローアップ健診年齢の約 2 か月前に研究支援室からアラートメールを送信するシステムを作成した。データベースの解析により予後データ欠損例は院外出生が多いことが明らかとなり、転院や転居によるフォローアップからの脱落を防ぐために、患者転院・転居に伴うフォローアップ先変更時の手順とフォローアップ先変更連絡シートを作成し、研究支援室の症例移動の把握を強化した。

### 3) 予後評価状況の把握

修正 1.5 歳の評価期限である修正 23 ヶ月を最も早く迎える平成 26 年 8 月から、修正 1.5 歳の予後評価の WEB 登録状況、受診の有無、新版 K 式発達検査の実施の有無について継続的に確認した(図 1)。WEB 登録には INTACT の対象から除外される例を含んでいたため、平成 27 年 12 月末時点で対象例のみでも評価した。平成 27 年 12 月末現在、全対象 3439 名中 2887 名(84%)が修正 1.5 歳評価期限対象であり、

111 名の死亡(3.8%)を除く 2776 名中 2046 名(74%)で予後評価の有無が登録されていた(図 2)。2046 名中 1838 名(90%)が受診あり、受診なしが 124 名(6%)、退院後死亡 18 名(0.9%)で残りは未確定であった。新版 K 式発達検査 DQ 値は 1761 名(受診者中の 95%)で登録されていた。データ登録率には最低 5%から最高 100%までの施設間差を認め、登録率の低い施設には研究支援室を通してフォローアップ状況の確認を行い、データ登録を促した。

同様に、平成 27 年 12 月末で、暦年齢 3 歳の評価期限である 40 ヶ月を迎える INTACT 症例を対象として、3 歳予後評価の登録・受診状況を確認した。平成 27 年 12 月末現在、全対象 3439 名中 625 名(18%)が評価期限対象であり、死亡を除く 598 名中 403 名(67%)で予後評価の有無が登録されていた。403 名中 372 名(92%)が受診あり、受診なしが 16 名(3.5%)、退院後死亡 2 名(0.5%)で残りは未確定であった。受診ありのうち 20 名(5.4%)が他施設での受診・予後評価であった。

### 4) 修正 1.5 歳の予後

平成 28 年 1 月末時点で、2683 名の修正 1.5 歳データが登録されていた。うち、2494 名は自施設または他施設への受診があり、24 名は NICU 退院後死亡、165 名は受診のない脱落または不明例であった。修正 1.5 歳は、プロトコルでは修正 18 ヶ月以上、24 ヶ月未満で評価を行うこととなっているが、期間該当症例は 2270 名、修正 17 ヶ月以上 25 ヶ月未満では 2372 名だった。82 名で評価月齢が欠損していた。今回は、修正 17 ヶ月以上 25 ヶ月未満の受診例 2372 名を対象として修正 1.5 歳予後について障害の合併率等の基本統計解析を行った。

神経学的障害については表 2 に、発達評価については表 3 に、その他の身体合併症や医療的ケアについては表 4 にまとめた。

#### D. 考察

研究対象の主要評価項目である「障害なき生存」が確実に評価できることは、研究結果の質の担保のために重要である。そのために、参加施設が同じ内容と方法でアウトカム評価を行うこと、またアウトカム評価からの脱落を減らすために工夫を講じた。平成 25 年 9 月から開始した修正 1 歳 6 か月の予後評価の実施状況についてモニタリングを行い、登録は 74% と十分とは言えないが、登録者の 90% は受診し、脱落確定例 6% と高いフォローアップ率であった。さらに受診例の 95% で新版 K 式発達検査が実施されていた。これらの登録・受診状況は研究班会議などで随時報告し、登録を促すとともに、良好なフォローアップ状況を継続できるよう周知した。

評価に用いた新版 K 式発達検査の修正 1.5 歳の発達指数は、グローバルに使用されている Baykey III 検査と良好に相関することも明らかにすることができ、研究結果の海外の報告と比較することが可能となり、研究の質を高めることができた。

修正 1 歳 6 か月の予後評価は、現時点では日本で実施された多施設共同の極低出生体重児の調査研究の中で、最もフォローアップ率が高く、共通の発達評価尺度である新版 K 式発達検査の実施率も最も高い、質の高い研究となることが予想される。良好なフォローアップ状況は、フォローアップの統一化や周知もあるが、従来の観察研究や治療介入と異なり、自らの NICU の改善行動計画を立案し実行するという組織へのアプローチが、研究参加者のフォローアップや児の長期予後に対する認識や関心の高さにつながったのではないかと考えられた。このことは本研究の介入が極低出生体重児の予後改善に与える影響を明らかにすることのみな

らず、周産期医療のアウトカムを評価するフォローアップ体制の確立においても効果が認められる点での意義もある。長期予後への意識の高さが今後も継続されていくよう、フォローアップ状況のモニタリングとフィードバックを行っていくことが主要評価項目である 3 歳の「障害なき生存」を正確に評価するために必要と考えられる。

一方、平成 28 年 1 月末時点で登録された、2683 名の修正 1.5 歳データの基本統計解析を行った結果、6 ヶ月の評価期間からの逸脱、障害の有無についての未回答、DQ の外れ値、体格の外れ値の存在などが明らかとなったことから、研究参加施設へのデータ確認、3 歳の予後評価期間の再確認を行っていく必要があると考えられた。

極低出生体重児の予後として過去の報告では 1000g 未満を対象とするものが多く、今回の 1500g 未満全体で比較できる報告が少ない。日本の周産期ネットワークデータベース (NRN) の修正 1.5 歳の予後は、登録率(評価率)が著しく低いため、比較は困難である。2003-2007 年出生 3 歳のフォローアップ調査に参加した施設の暦年齢 3 歳予後(フォローアップ率 56%)の報告と評価例内での合併率で比較すると、NRN/本研究の順に、死亡率：9.2%/3.8%、脳性麻痺：8.2%/5.7%、視力障害：1.0%/0.8%、補聴器使用：0.8%/0.7%、DQ<70：14.6%/10.3%、発達遅滞：16.0%/11.5%であり、死亡率は明らかに低く、さらに評価例でのすべての障害の割合も低率であった。現時点での予後評価登録率は 74% であり、未登録、データ欠損のバイアス、修正 1.5 歳での評価であること等も考慮しなければならないが、本研究の 2012-2014 年出生極低出生体重児の予後は、2003-2007 年出生の予後に比較し良好であると考えられた。

主要評価項目である 3 歳の予後評価を確実に



に行い、データ登録をすすめ、外れ値などのデータ不備を修正した上で、本研究の介入効果を評価することが、今後の課題である。

#### E. 結論

INTACT 研究のアウトカムである 3 歳、修正 1.5 歳予後が正確に評価できるフォローアップ体制の構築と維持のため、予後評価のプロトコルの作成、周知と予後登録状況のモニタリングを行った。過去の報告に比較し、高いフォローアップ率が得られていることが明らかとなった。主要評価項目である 3 歳の予後評価も同様に継続できる体制を維持することが必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between KSPD and Bayley III. Brain Dev 2015, doi:

10.1016/j.braindev.2015.10.010.

##### 2. 学会発表

1) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: a comparison study between Bayley III and KSPD. The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research, in Osaka, April 16, 2015

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表 1 Intact survival の定義

Criteria for disability	重度神経学的障害 (SND)	神経学的障害 (NDI)
運動機能	以下の項目のいずれか 1 つ CP あり GMFCS の level 3, 4, 5	以下の項目のいずれか 1 つ CP あり GMFCS の level 2
発達・認知能	DQ < 55 (一般の-3SD 未満)	DQ 55~70 (一般の-2SD~-3SD)
視機能(両眼)	全盲または光の弁別が可能	眼鏡などによる調整が必要で眼鏡を使っ ても正常視力には矯正できない。 弱視、眼振があるまたは近くの大きな動き はわかる
聴覚	補聴器を使用しても聞こえない (閾値 90dB 以上)	補聴器により矯正されるが完全ではない (閾値 40~90dB)
その他の重要な障害	重度障害 以下の項目のいずれか 1 つ	障害
呼吸	人工呼吸または酸素を必要	運動機能の制限
消化器	TPN, NG/PEG feeding	特別の栄養、ストーマ
腎機能	透析または移植まち	特別食を要する腎機能障害

図 1 修正1.5歳(18~24か月未満)予後登録状況の経時変化

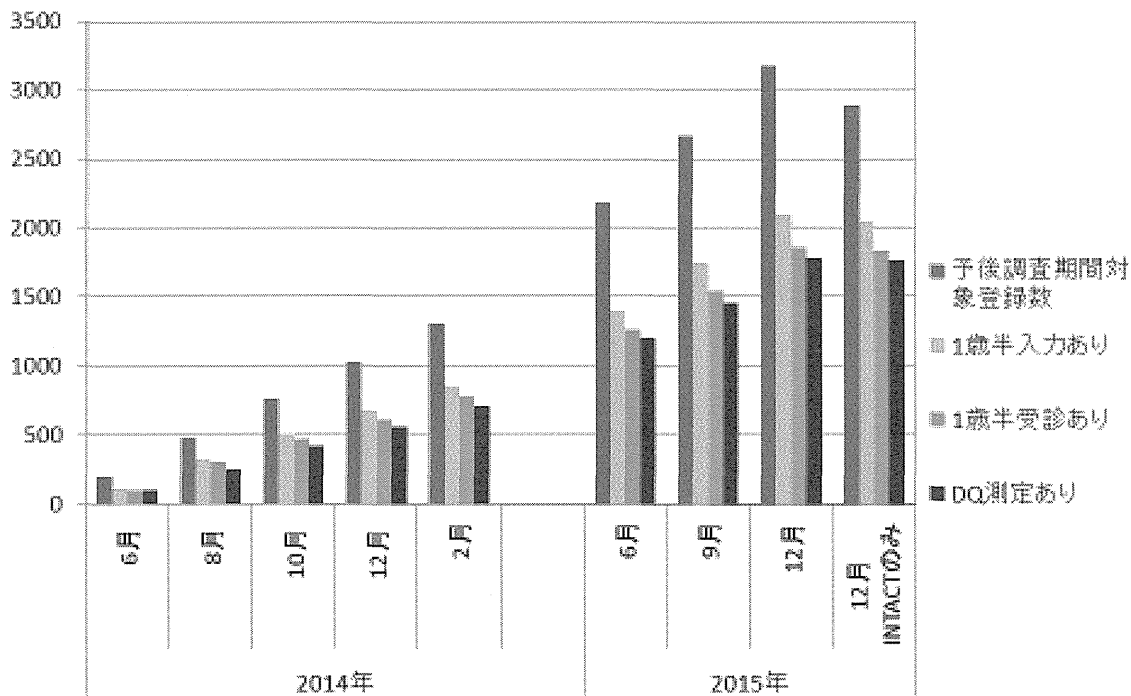


図2 修正1歳半の予後：2015年12月31日時の評価期間終了対象の入力/受診状況

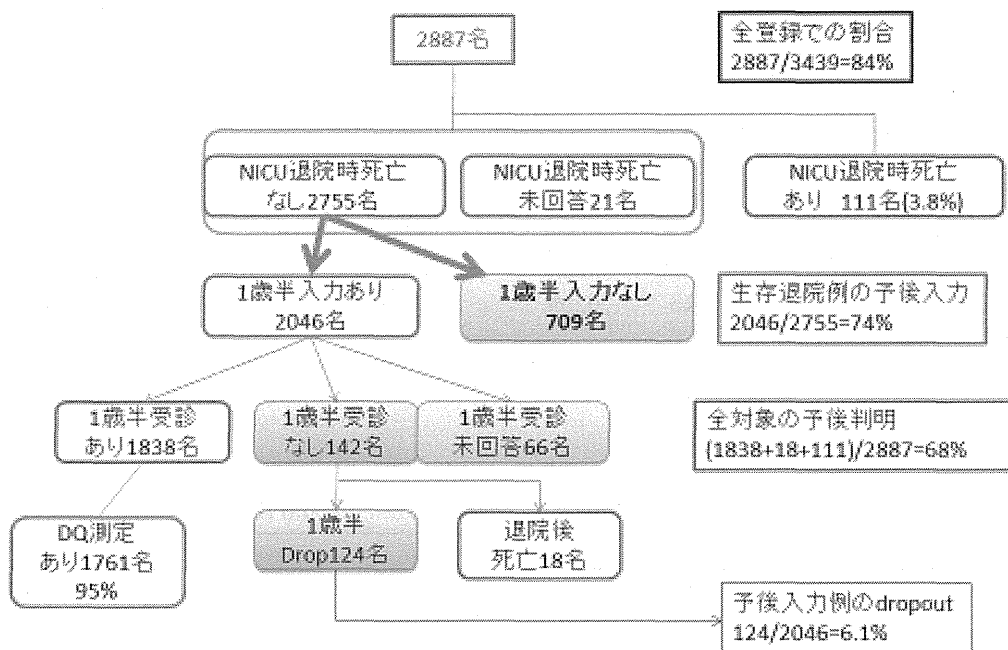


表 2 修正 1.5 歳の神経学的障害の割合 (平成 28 年 1 月末登録受診あり、N=2372)

脳性麻痺	あり		なし		不明・未回答	
	131	5.5%	2180	91.9%	61	2.6%
けいれん	あり		なし		不明・未回答	
	96	4.0%	2209	93.1%	67	2.8%
治療の有無	21	0.9%				
視力障害	光のみ/全盲	眼振/近くの大きな動き	正常/ほぼ正常		不明・未回答	
	6	0.3%	11	0.5%	2202	92.8%
眼鏡使用	あり		なし		不明・未回答	
	41	1.7%	2276	96.0%	55	2.3%
聴力障害	>90dBHL		(40-70dBHL)		正常/ほぼ正常	
	3	0.1%	13	0.5%	2224	93.8%
補聴器使用	あり		なし		不明・未回答	
	75	3.2%	2216	93.4%	58	2.4%

表 3 修正 1.5 歳の発達評価 (平成 28 年 1 月末登録受診あり、N=2372)

発達検査の実施	はい-K 式	はい-その他	いいえ	欠損・未回答	
	2220 93.6%	61 2.6%	48 2.0%	43 1.8%	
		Bayley-III 9			
		KIDS 12			
		遠城寺式 29			
		津守稲毛式 11			
新版 K 式発達検査結果	N	平均値	標準偏差		
修正 DQ	2207	88.7	15.6		
修正 DQ-PM	2207	87.1	19.6		
修正 DQ-CA	2208	90.1	16.6		
修正 DQ-LS	2209	87.0	17.3		
新版 K 式発達検査発達評価	DQ<70	DQ70-84		DQ≥85	DQ なし/外れ値
修正 DQ	228 10%	554 23%	1425 60%	165 7.0%	
修正 DQ-PM	328 14%	596 25%	1283 54%	165 7.0%	
修正 DQ-CA	219 9%	542 23%	1447 61%	164 6.9%	
修正 DQ-LS	342 14%	448 19%	1419 60%	163 6.9%	
発達評価(検査評価+主治医判定)					
重度遅滞(検査評価)	83	3.5%			
重度遅滞(主治医判定)	14	0.6%			
遅滞(検査評価)	160	6.7%			
遅滞(主治医判定)	9	0.4%			
ボーダーライン(検査評価)	467	19.7%			
ボーダーライン(主治医判定)	21	0.9%			
正常発達(検査評価)	1518	64.0%			
正常発達(主治医判定)	38	1.6%			
未回答	62	2.6%			