

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461649

研究課題名(和文) 早産児における自己臍帯血輸血による新たな神経学的後障害予防戦略

研究課題名(英文) Strategy of prevention for neurodevelopmental disorders due to umbilical autologous cord transfusion in premature infants

研究代表者

細野 茂春 (HOSONO, Shigeharu)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：50339339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：在胎28週以下の早産児において出生時の臍帯ミルク1回法による胎盤血輸血が臍帯早期結紮と比較して神経学的後障害の予防効果があるか多施設共同ランダム化比較試験によって検討した。脳性麻痺およびGross Motor Function Classification Score1以上の頻度は有意に低かった。新版K式精神運動発達評価では平均値では統計学的有意差は見られなかったが発達指数70未満の頻度は有意に臍帯ミルク群で低値であった。臍帯ミルクによる胎盤血輸血は蘇生に影響を与えず安全で経済的負担なく神経学的後障害予防の蘇生手技として有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the effect of one-time umbilical cord milking on 3-year neurodevelopment outcome in premature infants born less than 28 weeks of gestation compared with early umbilical cord clamping by using randomized controlled trial. At 3-year, we could follow the 112 infants (57 in the umbilical cord milking group, 55 in the early cord clamping group). The incidence of cerebral palsy and Gross Motor Function Classification score 1 were significantly lower in the umbilical cord milking group compared with in the early cord clamping group. Mean values of the developmental quotient (DQ) by using New Kyoto Scale of Psychological Development were similar between the two groups, but The incidence of DQ <70 in the milking group was lower compared with the early cord clamping group. One-time umbilical cord milking might be useful for prevention of neurodevelopmental disorders in premature infants without both interrupting resuscitation and additional cost.

研究分野：新生児医学

キーワード：超早産児 胎盤血輸血 臍帯ミルク 臍帯遅延結紮 神経学的予後 脳性麻痺 精神発達遅滞 幹細胞

1. 研究開始当初の背景

(1) 神経学的後障害の発生数の増加

近年、1,000g 未満で出生する児は年間 3,200 人前後でその救命率は 90% を越え、着実に改善されてきている。しかし、神経学的後障害の頻度は 20% 前後で推移し有意な改善がないため神経学的後障害を伴って生活する児の実数は逆に増加してきている。

(2) 臍帯血の可能性

近年、成人領域では脳梗塞患者において自己幹細胞を採取・分離して投与することにより神経学的後障害が減少する事が報告され、周産期領域では幹細胞が豊富な臍帯血が注目されている。正期産児では自己臍帯血を貯血・分離・保存し脳性麻痺と診断された児に投与して脳性麻痺の改善が見られたとの報告もある。仮死発生は 3 次医療機関より 1 次医療機関での発生が多く人的制限のある 1 次医療機関での臍帯血採取は現状では不可能である。さらに、早産児では物理的に十分な量の臍帯血を採取し幹細胞を分離・保存することは困難である。一方、自己臍帯血を出生時に全血として輸血する胎盤血輸血は特殊な器具や手技を必要とせず容易に実施可能である。胎盤血輸血は高低差を利用する臍帯遅延結紮と臍帯をしごいて血液を人為的に移行させる臍帯ミルクキングの 2 つの方法がある。早産児では蘇生のために 1 分以上、十分な時間臍帯の結紮を遅らせることが出来無い事が報告されている。より未熟な児ほど蘇生を必要とするため胎盤血輸血が行えない現状があった。

(3) 胎盤血輸血の必要性

胎児は肺呼吸を行っていないため肺血管の収縮が見られ右心拍出量の 8-10% しか肺循環に寄与していない。出生後は肺血管の拡張が生じ体循環から急速に肺血管床への血液の流入がおこる。超早産児では生後血管透過性が高まり血漿成分の血管外への漏出が生じるため、胎盤血輸血が十分な量行われなければ循環血液量の減少が起こる。成期児では代償機能により体循環の破綻は生じないが、超早産児では体循環系の破綻が生じ低血圧状態に陥りやすく臓器の低酸素・虚血状態が惹起される。また幹細胞数が増加するために出生時の低酸素・虚血に伴う細胞障害に対して保護的に作用することが期待できる。

(4) 諸外国の現状

2010 年の新生児蘇生国際ガイドラインでは蘇生を必要としない正期産児では臍帯遅延結紮が推奨された。早産児では推奨は保留されている。我々は 2008 年に初めて早産児での臍帯ミルクキングの効果を経験し、以後小規模研究で 5 つの報告があるのみで長期的な神経学的後障害を検討した報告はない。前方視的大規模多施設共同研究はオーストラリア、英国と北米で進行中である。

(5) 我が国の現状

我々は 2008 年に超早産児に対する臍帯ミルクキングの生命予後と合併症について世界

で初めて報告した。2010 年の我々の調査では 3 次周産期医療施設では既に 60% の施設で臍帯ミルクキングが施行されている。2008 年から多施設共同研究 (UMIN 試験 ID : UMIN000000990) を開始し現在進行中で欧米各国からも解析結果について大いに注目されているところである。

2. 研究の目的

超早産児(在胎 28 週未満出生)の救命率は改善したが、生存児の 5 人に 1 人は何らかの神経学的後障害発生を伴っている。その要因として、出生後の低酸素・虚血とその後の再還流が関与しており、特に出生後の血圧安定化のためには十分な循環血液量の確保が重要である。出生時の循環血液量確保の目的で正期産児では臍帯遅延結紮により胎盤血輸血が有効であることが報告されているが、蘇生を必要とする児は十分な時間臍帯結紮を遅らすことが出来ない。我々は代替手段として臍帯ミルクキングは短時間に胎盤血輸血が可能で短期的な有効性について世界ではじめて報告した。本研究では多施設共同研究により修正 18 か月及び暦年齢 3 歳時点での神経学的後障害発生率を検討して、臍帯ミルクキングが早産児の新たな蘇生戦略として安全かつ有効であることを検証し確立する事を目的とする。

3. 研究の方法

2008 年から多施設共同研究(を開始し君津中央病院、群馬県立小児医療センター、国立成育医療センター、埼玉医科大学総合医療センター、静岡県立こども病院、新潟市民病院、仙台赤十字病院周産期センター、倉敷中央病院、大垣市民病院、大分県立病院、東京医科大学病院、東京都立小児総合医療センター、北海道大学病院周産母子センター、日本大学医学部附属板橋病院が参加して 203 例の症例をもって 2012 年 12 月で症例登録を終了した症例を対象とする。

(1) 手技の実際

在胎 28 週未満で出生が予想される早産児を無作為割り付けで、臍帯ミルクキング群では臍帯を児側から約 30cm のところで結紮切離して、児を蘇生台上に移動し蘇生の初期処置を行いながら臍帯の断端を挙上して臍帯捻転を解除後 3 秒程度かけて臍帯ミルクキングを行う。一方、コントロール群は臍帯の早期結紮を行う。

(2) 対象の選択基準・除外基準

エントリー基準

在胎 28 週未満で出生が予測される場合、両親に出生前に説明を行い同意が得られた場合、新生児臨床研究ネットワークが作成したホームページを使用して割り付けを行なった。

除外基準

- 一卵性双胎
- 3SD 以上の子宮内胎児発育不全

c. 先天奇形および染色体異常が疑われる場合

d. 両親のいずれかから分娩時臨床試験参加の撤回があった場合

(3) 神経学的後障害の評価

神経学的後障害は修正 18 か月および暦年齢 3 歳において評価を行う。

脳性麻痺の評価は小児神経科医の診察により行う。補助診断として頭部 MRI を 6 か月から 1 歳の間に撮影し脳室周囲白質軟化症の有無を判断した。

運動面の評価には Gross Motor Function Classification Score を使用して Level 1 以上を運動面の遅れとした。

神運動発達評価は臨床心理士が新版 K 式発達調査表を用いて評価した。発達指数 (DQ) 85 以上を正常とし 70 以上 85 未満を境界領域、70 未満を遅滞とした。

てんかんは小児神経科医が臨床所見および脳波から総合的に診断した。

視力異常は眼科医が判断し眼鏡矯正を行っても両側の視力が得られないものとした。

聴覚異常は耳鼻咽喉科医が診断し補聴器を使用しても聴力が得られないものとした。

4. 研究成果

201 人が割り付けされた。臍帯ミルキング (UCM) 群が 99 例、早期結紮群が 102 であった。主要評価項目の解析対象は臍帯ミルキング群で 77 例 (除外 22 例: 在胎週数 28 週超過 21 例、肺低形成 1 例) であった。一方、臍帯早期結紮群は 77 例 (除外 25 例: 在胎週数 28 週超過 22 例、21-trisomy 2 例、死産 1 例) であった。

対象者の背景因子を表 1 に示す。在胎週数、修正体重に有意差は認めなかった。

表 1 対象の背景

	UCM 群 n=77	対象群 n=77	P 値
在胎週数	26.0±1.1	26.1±1.2	0.79
出生体重	806±183	818±186	0.67
男児	53(68.8)	46(59.7)	0.24
経膣	13(16.9)	14(18.2)	0.83
SFD	12(15.6)	9(11.7)	0.48
死亡*	1(1.3)	7(9.1)	0.03
Apgar 1	4.3±2.2	4.1±2.5	0.51
Apgar 5	6.4±2.2	6.4±2.2	0.91

平均±標準偏差 ()内は% *p<0.05

(1) 出生時ヘモグロビン濃度

出生時のヘモグロビン濃度は UCM 群で 15.3±2.1g/dL、対象群 14.1±1.9mg/dL で有意に UCM 群で統計学的に高値であった (p<0.01)。

(2) 輸血に対する影響

表 2 に示す様に生後 28 日以内および入院中の輸血率、輸血回数共に UCM 群で有意に低値であった。

表 2 輸血に対する影響

	UCM 群 n=77	対象群 n=77	P 値
輸血			
<28 日**	26(33.8)	42(54.5)	<0.01
入院中*	41(53.2)	53(68.8)	0.02
回数			
<28 日*	1.1±1.6	1.8±2.1	0.02
回数*	1.4±1.9	2.3±2.6	0.01

平均±標準偏差 ()内は%

*p<0.05 **p<0.01

(3) 短期合併症

短期合併症では生後 7 日以降の敗血症と Grade III 度以上の IVH の頻度は統計学的に UCM 群で低値であった。

表 3 短期合併症

	UCM 群 n=77	対象群 n=77	P 値
多血症	0(0.0)	1(1.3)	0.32
RDS	53(68.8)	50(64.9)	0.61
PDA	31(40.3)	43(55.8)	0.05
NEC	0(0.0)	2(2.6)	0.15
SLIP	1(1.3)	4(5.2)	0.17
敗血症			
<7	3(3.9)	2(2.6)	0.65
7*	5(6.5)	14(18.2)	0.03
IVH			
III	12(15.6)	15(19.5)	0.52
III*	0(0.0)	4(5.2)	0.04
PVL	3(3.9)	4(5.2)	0.70
CLD CA36	18(23.4)	26(33.8)	0.86

()内は% *p<0.05 **p<0.01

RDS: Respiratory distress syndrome, PDA:

Patent ductus arteriosus, NEC:

Necrotizing enterocolitis, SLIP:

Spontaneous intestinal perforation, IVH:

Intraventricular hemorrhage, PVL

Periventricular leukomalacia, CLD:

Chronic lung disease

(4) 修正 18 か月での神経学的後障害

修正 18 か月で評価可能であったのは ICM 群 62 例、対象群 63 例であった。修正月齢 18 か月の評価時期は UCM 群で 18.5±1.5 か月、対象群で 18.7±1.6 か月で両群に統計学的有意差は認めなかった。

CP の頻度および GMFCS Grade I 以上の頻度は統計学的に有意に UCM 群で低値であった。平均 DQ には統計学的に両群に有意差はなかったが、DQ<70 未満の頻度は統計学的に有意に UCM 群で低値であった。難聴および全盲は両群で見られなかった。

表4 修正18か月での神経学的後障害

	UCM群	対象群	P値
	n=62	n=63	
CP**	2(3.2)	12(19.0)	<0.01
GMFCS** grad1	5(8.1)	18(28.6)	<0.01
DQ	87±17	86±17	0.51
DQ<70*	8(12.6)	13(20.9)	0.046
難聴	0(0.0)	0(0.0)	1.00
全盲	0(0.0)	0(0.0)	1.00

()内は% *p<0.05 **p<0.01
CP: Cerebral palsy, GMFCS: Gross Motor Function Classification Score, DQ: Developmental Quotient

(5) 暦年齢3歳での神経学的後障害

暦年齢3歳で評価可能であったのはICM群57例、対象群55例であった。暦年齢3歳での実際の評価月齢はUCM群で35.2±3.1か月、対象群で35.1±2.0か月で両群に統計学的有意差は認めなかった。

CPの頻度およびGMFCS Grade I以上の頻度は統計学的に有意にUCM群で低値であった。平均DQには統計学的に両群に有意差はなかったが、DQ<70未満の頻度は統計学的に有意にUCM群で低値であった。

難聴および全盲は両群で見られなかった。

表5 暦年齢3歳での神経学的後障害

	UCM群	対象群	P値
	n=57	n=55	
CP*	2(3.5)	10(18.2)	0.03
GMFCS* grad1	2(3.5)	10(18.2)	0.03
DQ	81±15	75±21	0.07
DQ<70*	6(10.5)	11(20.0)	0.04
難聴	0(0.0)	0(0.0)	1.00
全盲	0(0.0)	0(0.0)	1.00

()内は% *p<0.05 **p<0.01
CP: Cerebral palsy, GMFCS: Gross Motor Function Classification Score, DQ: Developmental Quotient

考察

UCM蘇生を必要とする早産児においてもコストフリーで簡便かつ安全に胎盤血輸血量を増加させられる手技である。修正1歳半および暦年齢3歳においても神経学的後障害の頻度を軽減しており新たな新生児蘇生戦略として有効な手技である事が確認された。

引用文献

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 transfusion and improve neonatal adaptation in infants born less than 29 weeks gestation: a randomized controlled

trial. Archives Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 93:F14-19.2008

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

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 low birth weight infants. 査読有り. Pediatrics International 57:68-71,2015

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 umbilical cord milking in infants born at less than 29 weeks of gestation. Retrospective study. 査読有り. Journal of Perinatology. 35:590-594,2015

[学会発表](計4件)

Hosono S, Tamura M, Hirano M, Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Effect of one-time umbilical cord milking on neurodevelopmental outcomes at 3 years for infants born at less than 28 weeks of gestation;; A randomized controlled trial. Pediatric Academy Society Meeting 2017, San Francisco, USA 2017.5

Hosono S, Tamura M, Hirano M, Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Eighteen-month corrected age developmental outcome of extremely premature infants enrolled in a randomized controlled trial of one-time umbilical cord milking versus immediate cord clamping; Randomized controlled trial. Pediatric Academy Society Meeting 2016, Baltimore, USA 2016.5

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ク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, ヒルトン福岡シーホーク, 福岡, 2015.7

Hosono S, Tamura M, Hirano M, Mori R, Kusuda S, Fujimura M. One-time umbilical cord milking after cord cutting reduces the need for red blood cell transfusion and mortality rate in extremely premature infants: Multicenter randomized controlled trial. Pediatric Academy Society Meeting 2015, San Diego, USA 2015.4

6 . 研究組織

(1)研究代表者

細野 茂春(HOSONO, Shigeharu)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：5 0 3 3 9 3 3 9

(2)研究分担者

淵上 達夫 (FUCHIGAMI, Tatsuo)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：6 0 2 0 1 7 5 3