

## Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping with Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants

早産児への2種類の胎盤輸血についての無作為試験による比較検討  
—超早産児では臍帯結紮遅延の方が重度の頭蓋内出血が少ない—

Anup Katheria, Frank Reister, Jochen Essers, et al. JAMA 2019 32:1877-1886

早産児の胎盤輸血は、児死亡率や輸血量の減少などの有効性が報告され、新生児の標準的なケアとして受け入れられている。臍帯ミルクと臍帯結紮遅延の方法があるが、新生児科医が素早く蘇生に取りかかれるため臍帯ミルクが標準的に行われている。メタアナリシスの結果では、臍帯ミルクは通常の臍帯結紮と比較して、①ヘモグロビンが高値となること、②頭蓋内出血が減少すること、③修正 36 週時の酸素需要が減少すること、について臍帯ミルクが有意に優れているという結果が得られている。また、有害性を示す研究は行われていない。臍帯結紮遅延についてもメタアナリシスで入院中の死亡率が有意に減少するという結果が示されている。

本研究は、早産児に対する胎盤輸血法として、臍帯ミルクと臍帯結紮遅延を比較した。米国を中心とした4カ国で行われたRCTである。2017年6月から2018年9月までに出生した児や胎盤の異常を認めない妊娠32週未満の児を対象とした。出生時の妊娠28週未満とそれ以上の2グループで2つの胎盤輸血法がランダム化された。胎盤輸血の方法は出生直前に分娩立会医に封筒法で知らされる形式をとった。臍帯結紮遅延群は、出生児を、帝王切開では切開創より低位で、経膣分娩では膣口より低位で、少なくとも60秒間保持しつつ初期蘇生と呼吸刺激を行った。臍帯ミルク群は、出生児を、帝王切開では切開創より低位で、経膣分娩では膣口より低位で保持し20cmの臍帯に約2秒間のミルクを計4回行った。両群ともに処置は産科医が行った。主要評価項目は死亡またはGrade3以上の頭蓋内出血(重度のIVH)の複合とした。二次評価項目は、死亡率、Grade1から4までの頭蓋内出血の発生率、生後4時間でのヘモグロビン値、ヘマトクリット値とした。

本研究では中間解析で重度のIVH発生率に2群間で有意差が認められたため、症例の登録が中止され、それまでの登録症例で検討が行われた。474名がRCTに組み込まれ解析された。182名が妊娠28週未満、292名が妊娠28週以上であった。死亡または重度のIVHを臍帯ミルク群で12%の児に、臍帯結紮遅延群で8%の児に認めたが、その発生に有意差を認めなかった( $p=0.16$ )。経膣分娩に限定した解析では、臍帯ミルク群でその発生が有意に上昇していた( $p=0.04$ )。重度のIVH発症率に着目すると臍帯ミルク群で8%、臍帯結紮遅延群で3%と有意差を認め( $p=0.02$ )、特に妊娠28週未満のグループでは臍帯ミルク群で22%、臍帯結紮遅延群で6%と発生率に大きな差を認めた( $p=0.002$ )。妊娠28週以上のグループでは2群間で有意差を認めなかった。また、生後4時間のヘモグロビン値に有意差を認めなかった。

本研究は、早産児の貧血を予防する方策として、臍帯ミルクと臍帯結紮遅延の有効性を比較したもので、主要評価項目での検討では差は認めなかった。しかし、特に妊娠28週未満で臍帯ミルクを行った群で重度のIVHが有意に増加していた。超早産児の脳血流の自動調節能がそれ以降の児と比べ未熟であることや羊膜絨毛膜炎による炎症が脳室上衣下杯層の血管の脆弱性を悪化させているためではないかと考えられた。経膣分娩における早産児の臍帯ミルクにより頭蓋内出血が増加することは他の研究でも報告されている。

私見であるが、臍帯ミルクや臍帯結紮遅延にはいくつかの方法があり、一概にミルクが劣っているとは言えないが、本研究で行った方法での臍帯ミルクは経膣分娩で出生する妊娠28週未満の児では控えた方が良いのではないかと考えられた。なお、わが国の臍帯ミルクは臍帯を30cm程度のところで結紮後に蘇生台上で1回のみミルクする方法が標準である。一方で、臍帯結紮遅延では蘇生開始が遅くなるため、その影響が問題となる可能性がある。本研究のチームは今後、発達予後の評価を行う予定とのことであり、そちらの結果も待ちたい。

(2020年3月 文責 評議員・幹事 北東 功)