

骨系統疾患のスクリーニングのための
出生時の体格指数の開発

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系小児科学専攻

青木亮二

修了年 2021年

指導教員 森岡一朗

骨系統疾患のスクリーニングのための
出生時の体格指数の開発

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系小児科学専攻

青木亮二

修了年 2021年

指導教員 森岡一朗

目次

【概要】	1
【略語集】	4
【諸言】	
1. 骨系統疾患とは.....	5
2. 骨系統疾患の合併症	5
3. 骨系統疾患の診断	6
4. 骨系統疾患のスクリーニング	7
5. 出生時の体格	8
6. 体格指数	8
7. 目的	9
【対象と方法】	
1. 対象	10
2. 骨系統疾患の診断	10
3. SGA の定義.....	11
4. 胎児エコーでの四肢短縮の定義	11

5. 臨床情報の取得.....	11
6. 統計解析	12
【結果】	
1. 研究① 新たな体格指数の開発	14
2. 研究② 新たな体格指数の一般新生児を用いた検証	14
3. 研究③ 新たな体格指数の FL 短縮を認めた症例を用いた検証	14
【考察】	17
【本研究の限界】	21
【まとめ】	22
【謝辞】	23
【表】	24
【図】	26
【引用文献】	34
研究業績.....	39

【概要】

目的

骨系統疾患は稀な疾患であるが、乳児期に重大な合併症を来すことがあり、早期に診断する必要がある。骨系統疾患のスクリーニングとして、胎児エコーでの大腿骨長（femur length: FL）短縮があるが、その他の疾患でも同様の所見を認めることがあり、FLのみでスクリーニングすることは困難とされている。出生後の評価として頭囲/身長（head circumference/height: HC/HT）比が有用とする報告がある。しかし、出生時には週数相当過小児（small for gestational age: SGA）など骨系統疾患と同様に HC/HT 比が高値となる病態がある。そのため、出生時に骨系統疾患をスクリーニングするための新たな体格指数を考案し、その正確性を評価した。

方法

研究①：新たな体格指数の開発、研究②：一般新生児と骨系統疾患における新たな体格指数の正確性の評価、研究③：胎児エコーで FL 短縮を指摘された症例に

における新たな高く指数の正確性の評価の3つの研究を行った。研究①は2016年に東京都立大塚病院および日本大学板橋病院で出生した新生児1500人を対象とし、出生時体重 (weight: W)、HT 及び HC の測定値を後方視的に収集した。W と HT、 $(HT)^2$ 及び $(HT)^3$ 、W と HC、 $(HC)^2$ 及び $(HC)^3$ の線形回帰式および決定係数 (R^2) を決定した。その結果を用いて、骨系統疾患のスクリーニングのための新たな体格指数として、出生時の在胎期間の平均体重 (corrected weight: W corr) で補正した式を開発した。研究②の対象は2006年から2016年に東京都立大塚病院で出生した骨系統疾患7例と研究①の一般新生児とした。Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を用いて、体格指数の正確性を HC/HT 比と比較し評価した。さらに研究③として2006年から2016年に東京都立大塚病院で出生した11,146人の新生児のうち、胎児エコーで四肢短縮が疑われた11人に対し、ROC 曲線を用いて、体格指数の正確性を HC/HT 比と比較し評価した。

結果

研究①で W と HT、 $(HT)^2$ 及び $(HT)^3$ の R^2 及び W と HC、 $(HC)^2$ 及び $(HC)^3$ の R^2 は、ともに $(HT)^3$ 、 $(HC)^3$ で最も高かった。W corr を用いて、 $W/W \text{ corr} \times (HC/HT)^3$

という新たな体格指数を開発した。研究②では骨系統疾患 7 例と研究①の一般新生児 1500 例で、ROC 曲線を用いて HC/HT 比との比較を行い、曲線下面積 (area under the curve: AUC) は、0.997 対 0.992、感度は、1.00 対 1.00、特異度は、0.98 対 0.96 と HC/HT 比と同様に新たな体格指数でも高値であった。研究③では胎児の四肢短縮が疑われた 11 例のうち、7 例が骨系統疾患であり、その他の 4 例が SGA であった。ROC 曲線を用いて、新たな体格指数と HC/HT 比の比較を行い、AUC は、1.00 対 0.86、感度は、1.00 対 0.86、特異度は、1.00 対 0.75 で、全て新たな体格指数の方が高値であった。

結論

新たな体格指数 $[W/W_{\text{corr}} \times (HC/HT)^3]$ は、胎児エコーで FL 短縮を認めた児において HC/HT 比より正確であり、出生時の骨系統疾患の新生児スクリーニングに有用となる。

【略語集】

AC	abdominal circumference
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
FGR	fetal growth restriction
FL	femur length
HC	Head circumference
HT	Height
ROC	receiver-operating characteristic
SD	Standard deviation
SGA	Small for gestational age
W	Weight
W corr	corrected weight

【緒言】

1. 骨系統疾患とは

骨系統疾患は、軟骨や骨の障害により骨格の異常を生じる疾患の総称である。

現在までに 450 種以上の疾患が存在し、その頻度は全体では 1300 分娩に 1 例程

度と言われているが、1 つ 1 つの疾患の頻度は非常に低い(1)(2)(3)。日常診療で

遭遇することが比較的多い軟骨無形成症でも、26,000 ～ 28,000 に 1 人程度であ

る(4)。骨系統疾患のほとんどの疾患では根本的な治療はないが、骨格の異常か

ら生じる様々な合併症があり、中には乳児期に重篤な障害を来す合併症もある

ため、早期に発見し治療を行う必要がある(5)。

2. 骨系統疾患の合併症

骨系統疾患では様々な合併症を呈する。乳児期に発見しなければ重篤な障害を

残すような合併症もある。骨系統疾患の中で最も一般診療で遭遇する疾患の一

つである軟骨無形成症では、乳児期の合併症として、中耳炎や閉塞性無呼吸発作、

頭蓋頸椎移行部狭窄、水頭症などがある。特に頭蓋頸椎移行部狭窄は、乳児の突

然死の原因となることがあり、乳児期早期に評価する必要がある(4)(6)。

3. 骨系統疾患の診断

骨系統疾患の診断は、身体所見および全身骨 X 線を組み合わせ行われてきた。近年、350 種類以上の疾患で遺伝子変異が発見されており、遺伝子検査により確定診断されることが多くなってきている(5)。しかし、遺伝子検査を行う前に身体所見および全身骨 X 線で、骨系統疾患を疑う必要がある。軟骨無形成症では、20%程度が乳児期に診断されず、幼児期に診断されている(4)。軟骨低形成症では、軟骨無形成症よりさらに乳児期の特徴に乏しく、2-3 歳時の低身長を契機に診断されることが多いとされており、身体所見での診断が容易でないことが示唆される(7)。

また、全身骨 X 線に関しても、軟骨低形成症では、全身骨 X 線の所見が幼児期より新生児の方が特徴的な所見があるとされており、幼児期に低身長で軟骨低形成症の可能性を考慮し施行した全身骨 X 線では診断がつかないことがある(8)。近年、軟骨低形成症で、新生児期の骨盤および大腿骨の X 線を用いたスクリーニングをする方法が開発された(7)。そのため、出生時期にスクリーニングができれば、診断が難しいとされる軟骨低形成症であっても診断ができる可能性があるが、十分に普及しておらず、日常診療で使用するには至っていない。

4. 骨系統疾患のスクリーニング

骨系統疾患のスクリーニングとして、広く行われているものに胎児エコーでの大腿骨長 (femur length: FL) の評価がある。本邦の産婦人科ガイドラインでは、FL が -3 standard deviation (SD) ~ -4 SD 未満の場合、胎児発育不全、染色体異常、骨系統疾患の可能性を考慮すると記載されている(9)。しかし、FL のみでは在胎不当過小児 (small for gestational age: SGA) 児や染色体異常が含まれている可能性があり、FL のみで骨系統疾患をスクリーニングすることは困難であると考えられている(10) (11) (12)。

出生後のスクリーニングとして、頭囲拡大、低身長という骨系統疾患の体格の特徴を利用して、頭囲/身長 (HC/HT) 比が軟骨無形成症や軟骨低形成症で有用とされている(13)。Saunders らの報告では、小児の軟骨無形成症および軟骨低形成症では、HT や HC 単独で評価するよりも、HC/HT 比で評価する方がより顕著になるとしている(14)。しかし、HC/HT 比を出生時に評価した報告はなく、出生時における骨系統疾患のスクリーニングとしての有効性は明らかではない。

5. 出生時の体格

出生時の体格は、胎内での母親の栄養状態や胎盤の状態の影響を受ける。在胎不当過小児（small for gestational age: SGA）では、児に供給される栄養が不十分であるため、脳への栄養が優先される。頭囲は保たれるが、四肢の成長が滞ることが知られており、出生時に HC/HT 比は高値を示す(15)。そのため、出生時の体格では骨系統疾患と類似した所見となる可能性があり、新たな体格指数が必要である。

6. 体格指数

Body mass index (BMI) やローレル指数など現在使用されている体格指数は、体重と身長を用いている。体重に最も比例の関係に近似する整数乗の身長が用いられており、成人では体重が身長の2乗に最も比例に近似し、学童期の小児では体重は身長の3乗に最も比例に近似すると報告されている(16)。新生児期では、体重は身長の3乗の比例に近似するとされる(17)。

7. 本研究の目的

骨系統疾患のスクリーニングのための出生時の新たな体格指数を開発し、この新たな体格指数の正確性を評価することを目的とする。

【対象と方法】

1. 対象

この研究は、ヘルシンキ宣言の改訂版に則り、日本大学医学部附属板橋病院 (RK-190312-12) および東京都立大塚病院 (no.2019.22) の臨床研究倫理審査委員会により承認された。骨系統疾患の新たな体格指数の開発 (研究①)、その新たな体格指数の一般新生児を用いた検証 (研究②) および新たな体格指数の FL 短縮を認めた症例での検証 (研究③) の 3 つの研究を行った。研究①の対象は、2016 年に日本大学医学部附属板橋病院および東京都立大塚病院で出生した新生児とした。研究②の対象は、2006 年 4 月から 2016 年 3 月に胎児エコーで四肢短縮 ($FL < -3SD$) を指摘され、東京都立大塚病院で出生し、骨系統疾患と診断した症例とした。比較の対象として、研究①の 1500 例の新生児を用いた。研究③の対象は、2006 年 4 月から 2016 年 3 月に胎児エコーで四肢短縮 ($FL < -3SD$) が指摘され、東京都立大塚病院で出生した症例とした。

2. 骨系統疾患の診断

骨系統疾患は、2人の専門家による全身骨 X 線の読影により診断した。両親の同意が得られた児に関しては、遺伝子検査を施行した。

3. SGA の定義

SGA は、出生時の体重 (weight: W) および HT がともに 10% タイル未満で、かつ体重または HT が -2SD 未満と定義した。SD は、日本人の性別と在胎週数毎の出生時の HT と W の基準を用いて算出するソフトウェアである nordiFIT® (Novo Nordisk Pharma, Tokyo, Japan) を用いて計算した(18)。

4. 胎児エコーでの四肢短縮の定義

四肢短縮は、産婦人科ガイドラインでは -3SD ~ -4SD とされている。本研究では FL -3SD 未満を四肢短縮と定義した。FL の SD は、日本超音波学会から出された日本人の基準値を用いて算出した。

5. 臨床情報の取得

参加したすべての新生児の性別、初産または経産、在胎週数、出生時の W、HT、HC を診療録より後方視的に探索した。胎児エコーで四肢短縮を認めた症例に関して、胎児エコーでの FL、腹囲 (abdominal circumference: AC)、診断名を診療録から探索した。

W、HT および HC の測定は、厚生労働省の乳幼児身体発育調査に基づいて行った (図 1) (19)。

6. 統計学的解析

6. 1) 研究①の統計解析

W と HT、 $(HT)^2$ および $(HT)^3$ 、W と HC、 $(HC)^2$ および $(HC)^3$ について切片 0 の線形方程式および決定係数 (R^2) を決定した。最も R^2 が大きい乗数の HC/HT 比を W に乗じた方程式を在胎週数ごとの平均体重で補正した体重 (corrected weight; W corr) を用いて新たな体格指数を作成した。統計解析は、JMP version 14 (SAS Institute Japan Ltd., Tokyo, Japan) および Bellcurve for Excel version 3.20. (SSRI Co., Ltd., Tokyo, Japan) を使用した。

6. 2) 研究②の統計解析

一般的な新生児と骨系統疾患と診断された症例において ROC 曲線を用いて、HC/HT 比および新たな体格指数の曲線下面積 (area under the curve: AUC) を評価した。また、カットオフ値を Youden index を用いて決定した(20)。カットオフ値を用いて、HC/HT 比および新たな体格指数の感度と特異度を評価した。統計解析は、JMP version 14 (SAS Institute Japan Ltd., Tokyo, Japan) を使用した。

6. 3) 研究③の統計解析

胎児エコーで FL 短縮 ($< -3SD$) を指摘された症例のみを用いて ROC 曲線で HC/HT 比および新たな体格指数の AUC を評価した。また、カットオフ値を Youden index を用いて決定した(20)。カットオフ値を用いて、HC/HT 比および新たな体格指数の感度と特異度を評価した。統計解析は、JMP version 14 (SAS Institute Japan Ltd., Tokyo, Japan) を使用した。

【結果】

1. 研究①の結果

対象は 1500 例であった。男児 744 人で、在胎週数の中央値は 38 週 3 日（22 週 1 日～41 週 6 日）、W は中央値 2935g（447～4935g）であった。経膈分娩は 1097 件で、そのうち吸引分娩が 102 件であった。HC/HT 比の中央値は 0.69 であった（表 1）。W と HT、HT²、HT³との R²は、それぞれ 0.9783、0.9898、0.9932 と HT³で最も高値であった。W と HC、HC²、HC³との R²は、それぞれ 0.9743、0.9844、0.9876 と HC³で最も高値であった（図 2）。HT³および HC³で R²が最も高値であり、W に(HC/HT)³を乗じることとした。W×(HC/HT)³は、週数毎に値が変化してしまう。W corr でこの式を除し、どの週数でも概ね一定となった。上記より、W/W corr×(HC/HT)³を新たな体格指数とした（図 3）。

2. 研究②の結果

2006 年 4 月から 2016 年 3 月までの 10 年間で骨系統疾患と診断された症例は 7 例であった。骨系統疾患の症例は、軟骨低形成症が 2 例、軟骨無形成症が 1 例、先天性脊椎骨端異形成症が 2 例、骨発生不全症 III型が 1 例、タナトフォリック

骨異形成症が 1 例であった。骨系統疾患で遺伝子検査を施行した症例は 5 例であった。

HC/HT 比および新たな体格指数の ROC 曲線の AUC はそれぞれ 0.996、0.992 であり、共に高値であった。Youden index を用いてカットオフ値を HC/HT 比 0.76、新たな体格指数 0.44 と決定した。カットオフ値を用いて、HC/HT 比の感度、特異度は、それぞれ 98%、100% に対し、新たな体格指数の感度、特異度は、96%、100% と同等の値であった (図 4)。

3. 研究③の結果

対象は 11,146 例で、そのうち胎児エコーで FL 短縮を認めた症例は 11 例 (0.11%) であった。FL 短縮を認めた 11 例のうち、骨系統疾患が 7 例 (0.07%)、骨系統疾患以外の症例が 4 例 (0.04%) であった (図 5)。骨系統疾患の症例は、研究②の同一症例である。骨系統疾患以外の症例は、全て SGA であった (表 2)。

研究③では上記の FL 短縮を認めた 11 症例のみでの解析を行った。HC/HT 比および新たな体格指数の ROC 曲線の AUC はそれぞれ 0.88、1.00 であり、新たな体格指数の方が高値であった。Youden index を用いてカットオフ値を HC/HT

比 0.795、新たな体格指数 0.45 と決定した。カットオフ値を用いて、HC/HT 比の感度、特異度は、それぞれ 86%、75%に対し、新たな体格指数の感度、特異度はともに 100%と新たな体格指数の方が感度、特異度ともに高値であった(図 6)。

【考察】

今回、出生時の骨系統疾患のスクリーニングの新たな体格指数として $[W \times W_{\text{corr}} \times (HC/HT)^3]$ を開発した。対象となった症例は、男児が 50%、初産が 55%、帝王切開が 37%であった。板橋らの日本人の体格の報告した症例でも、男児が 52%、初産 53%、帝王切開 37%であり、本研究で集められた症例は過去の報告と概ね一致しており、一般的な新生児の集団であった。HC/HT 比は中央値 0.69 と Saunders らのアルゼンチン人の報告では中央値 0.70 であり、概ね一致していた (14)。

体重と HC/HT 比を組み合わせた体格指数を作成した。Flechtner らは、SGA の中に骨系統疾患の症例を認めることを報告している(21)。256 例の SGA うち、93 例に全身骨 X 線を施行し、そのうち 16 例 (17%) で骨系統疾患と診断され、17 例 (18%) が微細な骨格異常を認めたと報告している。また、軟骨無形成症 17 例のうち 6 例が SGA であったと報告しており、体重や身長のみで骨系統疾患をスクリーニングすることは難しいことが示唆された。そのため、体重のみでなく HC/HT 比を用いた体格指数を考案した。

体格の相対的な評価のため BMI やカウプ指数など体重を身長²で除した

指数やローレル指数などの体重を身長³で除した指数が用いられている。年齢によって、体重と比例する乗数の違いがあることから使い分けがされている(16)。新生児において、体重と身長³が比例するとの報告があり、今回の結果と一致していた(17)。また、頭囲と体重についての検討はされておらず、今回原点を通る回帰式を用いて最も体重と比例関係に近似している乗数を調べ、体重と頭囲³が最も比例関係に近似しているという結果となった。

体重の補正に関して、今回在胎週数の平均で補正を行った。成人の領域では肥満や痩せを評価するために実際の体重を理想体重で割る方法が行われることがある(22)。実際の体重を理想体重で割り、1.2以上が肥満、0.8未満が痩せとされている。出生時の体重を評価する際に、SGAの定義でも用いられるように在胎週数の平均体重と比較し体重の大小の評価が行われる(18)(23)。そのため、今回、在胎週数の平均体重で実際の体重を割ることとした。在胎週数と体重には強い相関があり、在胎週数の平均体重で割ることで新たな体格指数がどの週数でも概ね一定の値となった。

研究②では一般的な新生児と骨系統疾患で、HT/HC比と新たな体格指数との比較を行った。新たな体格指数と比較したHC/HT比は、小児の軟骨無形成症お

よび軟骨低形成症の評価で有用とされている。Saunders らの報告は、0 歳から 6 歳までの HT、HC および HC/HT 比の Z スコアを比較し、軟骨無形成症で、Z スコアは HT -4.06、HC +2.36、HC/HT 比 +6.37、軟骨低形成症では、HT -2.94、HC +0.88、HT/HC 比 +3.87 と HC/HT 比が最も顕著な所見であったと報告している (14)。今回、HT/HC 比および新たな体格指数は共に、AUC、感度および特異度で高値を示していた。新たな体格指数も HC/HT 比と同様に骨系統疾患のスクリーニングに有用であることが示唆されたが、特異度が HT/HC 比 98% に対し、新たな体格指数は 96% と若干低値であった。その要因としては新たな体格指数では体重を乗じるため、体重の大きい児も陽性となることが示唆された。実際には胎児エコーで FL 短縮を認めたことを契機に骨系統疾患を疑うことが多い。FL 短縮を認める児は、体重が大きい児は少ないため、研究②で偽陽性となった多くの症例は胎児エコーで FL 短縮を認めた症例に絞り込むことで陰性になると考えられた。そのため、今回研究③として FL 短縮を認めた症例での検討を行った。

研究③では、FL 短縮の定義を -3SD 未満とした。妊娠中期に FL が -2SD 未満を示した胎児の観察研究で、86 例中、正常が 28 例 (33%)、胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) が 18 例 (20%)、染色体異常が 16 例 (19%)、骨系統疾

患以外の奇形は 13 例 (15%)、骨系統疾患は 11 例 (13%) のみという結果であった(11)。FL が-2SD ~ -4SD (16 例) 群と-4SD 未満 (12 例) 群を比較した研究では、-2SD ~ -4SD 群では FGR を含む正常胎児が 10 例、染色体異常が 1 例、骨系統疾患は 1 例のみであったが、-4SD 未満群では 10 例が骨系統疾患で、2 例はその他の奇形であったとしている(12)。上記の報告のように-2SD 未満では偽陽性が多くなるという観点から産婦人科ガイドラインでは、-3SD ~ -4SD の場合、骨系統疾患などの疾患を疑うとされている(9)。今回の検討で FL が-3SD 未満であった 11 例のうち、骨系統疾患が 7 例 (64%)、SGA が 4 例 (36%) であり、以前の報告と概ね一致していた。骨系統疾患の症例で FL -3SD ~ -4SD が軟骨低形成症で 1 例認め、FL 短縮を-4SD 未満とした場合には軟骨低形成症などの四肢短縮が出生時に目立たない症例では見逃される可能性があることが示唆された。

骨系統疾患の診断は、7 例中 5 例で遺伝子検査が行われている。遺伝子検査の結果は、専門家の読影と全症例で合致していた。また、遺伝子検査を施行しなかった軟骨低形成症とタナトフォリック骨異形成症の 2 例は、専門家による全身骨の読影により診断された。2 症例とも疾患に特有の所見を認めていた(7) (14) (24) (25) (26) (図 7、8)。今回の検討では、新生児期に身体的所見に乏しいと言

われている軟骨低形成症の症例も 2 例含まれており、新たな体格指数はそのように身体的特徴に乏しい症例にも有用である可能性が示唆された。

前述のように Saunders ら軟骨低形成症や軟骨無形成症の症例に HC/HT 比が有用と報告している(14)。しかし、FL 短縮と認め出生時に頭囲/身長比が高値となる SGA などの症例との比較は行っていない。今回、FL 短縮を認めた症例の出生時の体格で、頭囲/身長比と新たな体格指数の感度と特異度を比較し、新たな体格指数の方が高値であり、出生時の骨系統疾患のスクリーニングには新たな体格指数の方が有用であることが示唆された。

【本研究の限界】

今回の新たな体格指数の検証(研究②および研究③)では、骨系統疾患が希少症例のため、症例数が少なく、疾患ごとの検討が行えなかった。今後、症例数を集め、疾患ごとにどのような違いがあるか検討していく必要がある。

今回研究③で FL 短縮 (FL < -3SD) の症例において、検証を行ったが、骨系統疾患以外の症例が SGA のみであった。過去の報告では、染色体異常や正常例も含まれるため、それらの症例との比較を行っていない。また、SGA では胎児エ

コーで通常計測される AC が小さくなることが知られており、胎児エコーでほとんどの症例は鑑別される。今回の研究でも SGA の症例は、胎児エコーで SGA と最終的に診断がついていた症例であった。今後は、正常例や染色体異常などの胎児エコーで骨系統疾患と鑑別が困難であった症例について検討する必要がある。

【まとめ】

骨系統疾患では乳児期に重大な合併症を起こすことがあり、早期に診断する必要がある。本研究では、診断するために出生時の体格を用いたスクリーニング方法を開発することを目的とした。W と最も比例に近似した HT および HC の整数乗を調べ、HT および HC とともに 3 乗が W と最も比例に近似していることが明らかとなった。在胎週数毎の平均値 (W corr) で除し、新たな体格指数 $[W/W \text{ corr} \times (HC/HT)^3]$ を開発した。

新たな体格指数の検証のため、一般的な新生児と骨系統疾患の症例を ROC 曲線を用いて HC/HT 比と比較し、AUC は HC/HT 比 0.997、新たな体格指数 0.992 と共に高値であった。感度、特異度は、HC/HT 比 100%、98%、新たな体格指数 100%、96%と高値であった。さらに、骨系統疾患を発見の契機となる胎児エコー

で FL 短縮を認めた症例で検討を行なった。新たな体格指数の AUC は 1.0 で、感度・特異度ともに 100% と HC/HT 比 (AUC 0.86、感度 86%、特異度 75%) より高値であり、骨系統疾患のスクリーニングに有用であると考えられた。

【謝辞】

本研究の機会を与えてくださり、終始親身なご指導、ご鞭撻を賜りました、日本大学医学部小児科学系小児科学分野 森岡一朗教授に謹んで感謝の意を表します。

本研究をまとめるにあたり、ご協力いただきました日本大学医学部小児科学系小児科学分野の皆様へ深く感謝申し上げます。

表 1 研修①の患者背景

	n=1500
男 : 女	744 : 756
初産 : 経産	832 : 668
在胎週数	39 週 3 日 (22 週 1 日 ~ 41 週 6 日)
分娩方法	
経膈分娩 (吸引分娩) :	1097 (102) : 403
帝王切開術	
W (g)	2935 (447 ~ 4935)
HT (cm)	47.8 (27.4 ~ 57.2)
HC (cm)	33.1 (19.5 ~ 37.5)
HC/HT ratio	0.69 (0.60 ~ 0.82)

W: weight, HT: height, HC: head circumference

表 2 FL 短縮を認めた症例の背景

Case	胎児エコー SD (age)		在胎週数	W (g)	HT (cm)	HC (cm)	HC/HT	W/W corr × (HC/HT) ³	診断	遺伝子変異
	FL	AC								
1	-4.3 (36w3d)	+1.38	39w0d	3088	46.0	35.0	0.76	0.45	軟骨無形成症	FGFR3
2	-3.9 (33w0d)	-0.17	33w1d	2000	41.3	33.2	0.80	0.53	軟骨低形成症	ND
3	-4.4 (36w0d)	+0.64	37w6d	3068	45.5	36.2	0.80	0.57	軟骨低形成症	FGFR3 c.1620C>A p.Asn540Lys
4	-6.0 (38w1d)	-0.29	39w2d	2988	41.3	35.5	0.86	0.63	先天性脊椎骨端異形成症	COL2A1 c.5404del
5	-6.8 (36w6d)	+0.87	37w0d	2570	40.5	37.2	0.92	0.75	先天性脊椎骨端異形成症	COL2A1 c.2094G>A p.Gly699Asp
6	-7.8 (37w2d)	-1.0	38w2d	2612	37.0	34.2	0.92	0.72	骨発生不全症 Ⅲ型	FLNB c.650C>T p.Pro217Leu
7	-11.4 (36w0d)	-1.5	36w4d	1762	31.0	32.7	1.1	0.80	タトフォリック骨異形成症	ND
8	-3.2 (27w0d)	-1.5	27w2d	680	32.1	25.4	0.79	0.32	SGA	ND
9	-5.1 (30w0d)	-1.3	30w6d	684	32.2	26	0.81	0.23	SGA	ND
10	-3.4 (39w3d)	-1.5	39w5d	2010	44.2	30.5	0.69	0.21	SGA	ND
11	-3.4 (35w2d)	-1.6	36w2d	2014	43.1	31.5	0.73	0.31	SGA	ND

SD: standard deviation, FL: femur length, AC: abdominal circumference, W: weight, HT:

height, HC: head circumference, W corr: corrected weight, SGA: small for gestational

age, ND: none data

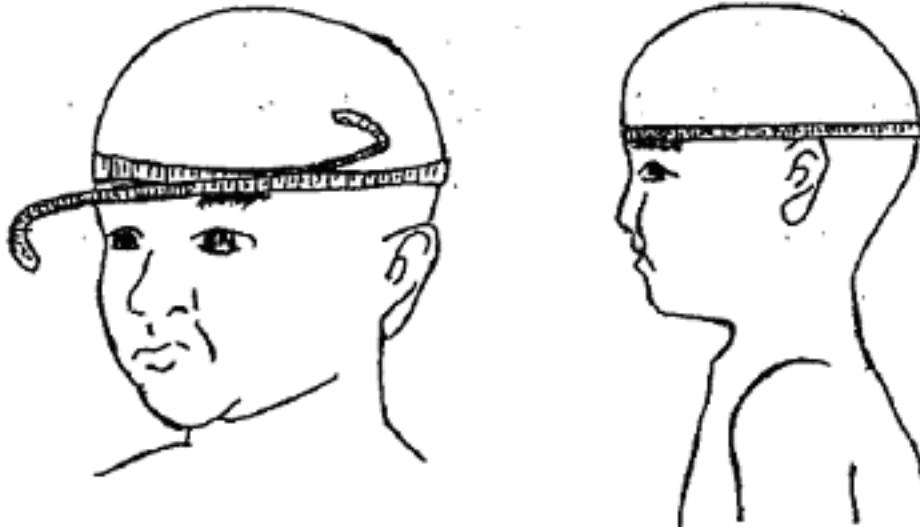


図1 頭囲の測定法

前方は左右の眉の直上、後方は後頭部の一番突出しているところを通る周径を計測。

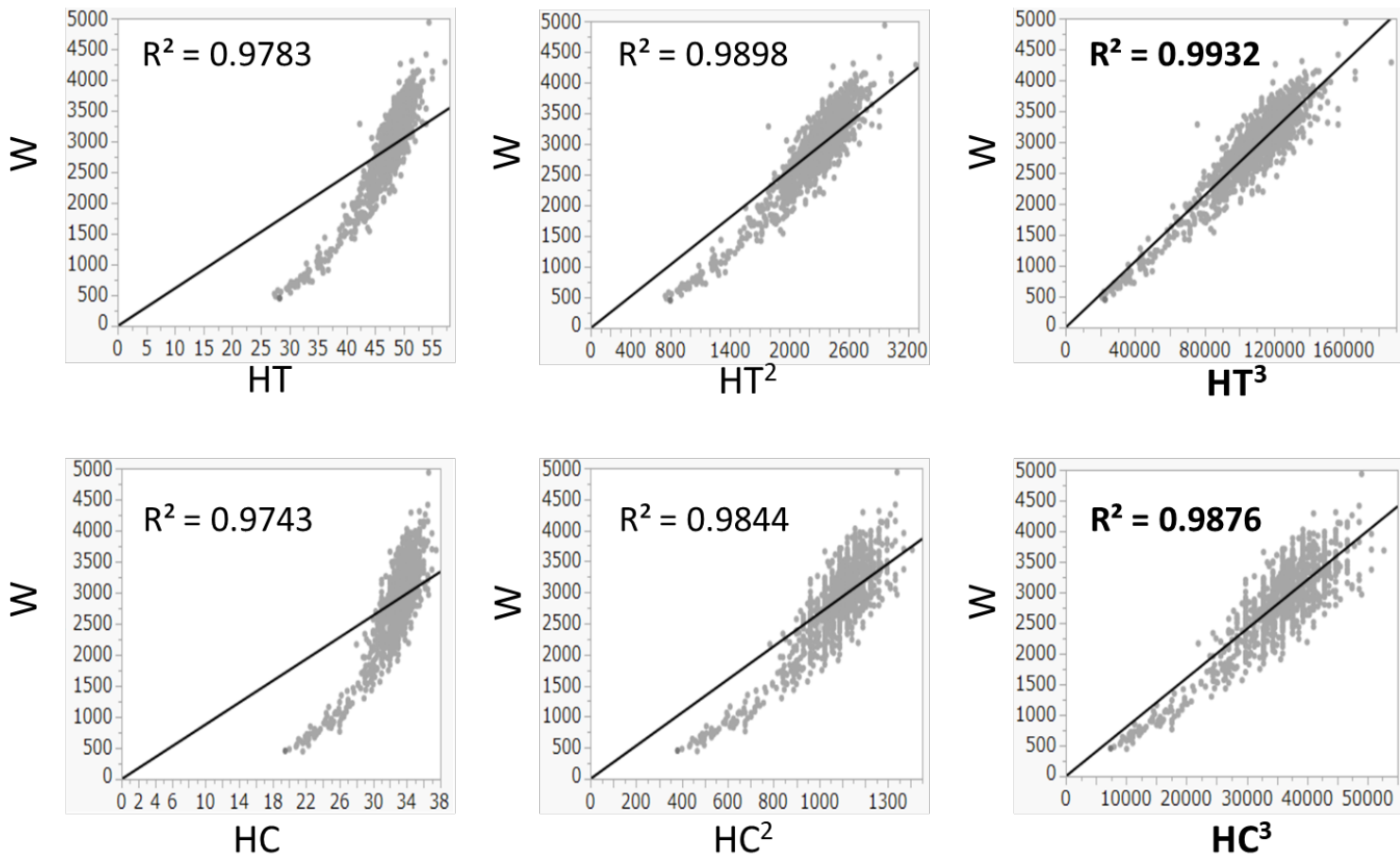
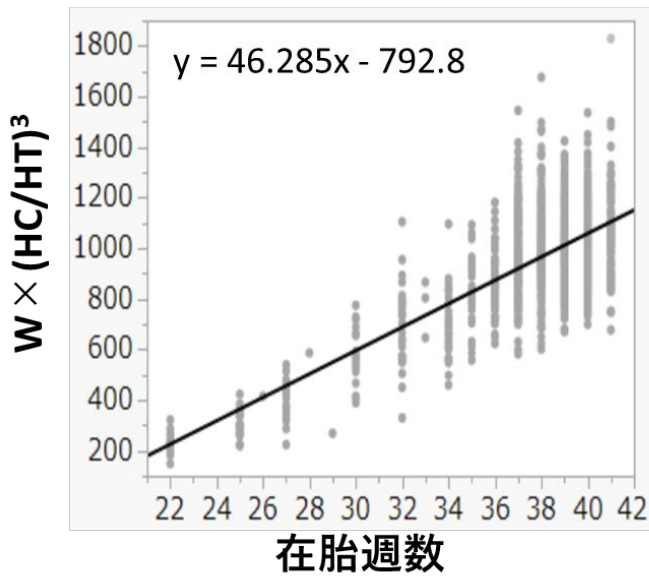


図2 切片0の線形方程式

HT、HCともにR²は3乗で最大の値をとっており、3乗の場合が最もWと比例に近似していることが示唆される。

W: weight, HT: height, HC: head circumference, R²: 決定係数

$$W \times (HC/HT)^3$$



$$W/W \text{ corr} \times (HC/HT)^3$$

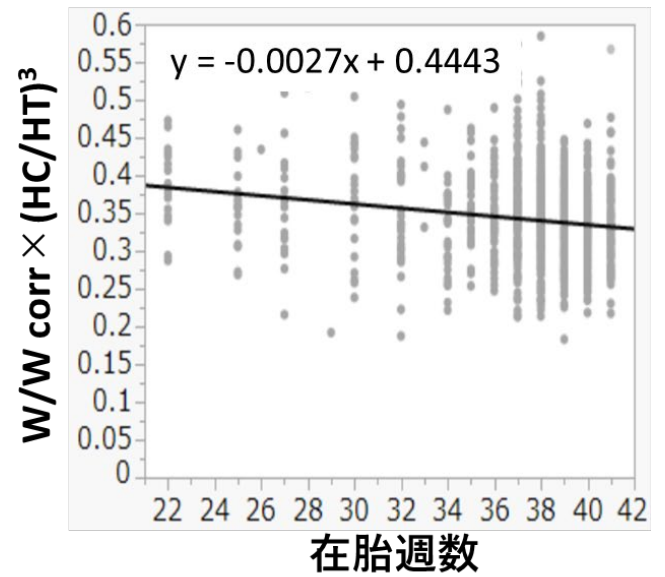
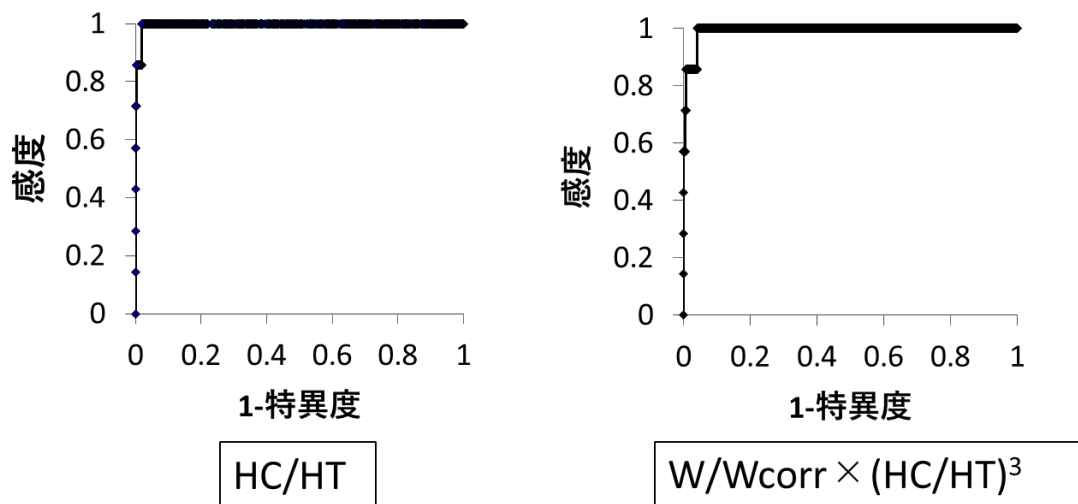


図3 $W \text{ corr}$ で補正した新たな体格指数

$W \text{ corr}$ で除すことで週数に依存せず概ね一定の値となった。

W: weight, HT: height, HC: head circumference



	AUC	Cut-off 値	感度 (%)	特異度 (%)
HC/HT	0.997	0.76	100	98
$W/W_{corr} \times (HC/HT)^3$	0.992	0.44	100	96

図4 ROC曲線を用いたHC/HTと新たな体格指数の比較

AUCはHC/HT共に高値であった。感度・特異度も同程度であった。

HT: height, HC:head circumference, W:weight, AUC: area under the curve, W corr:

corrected weight

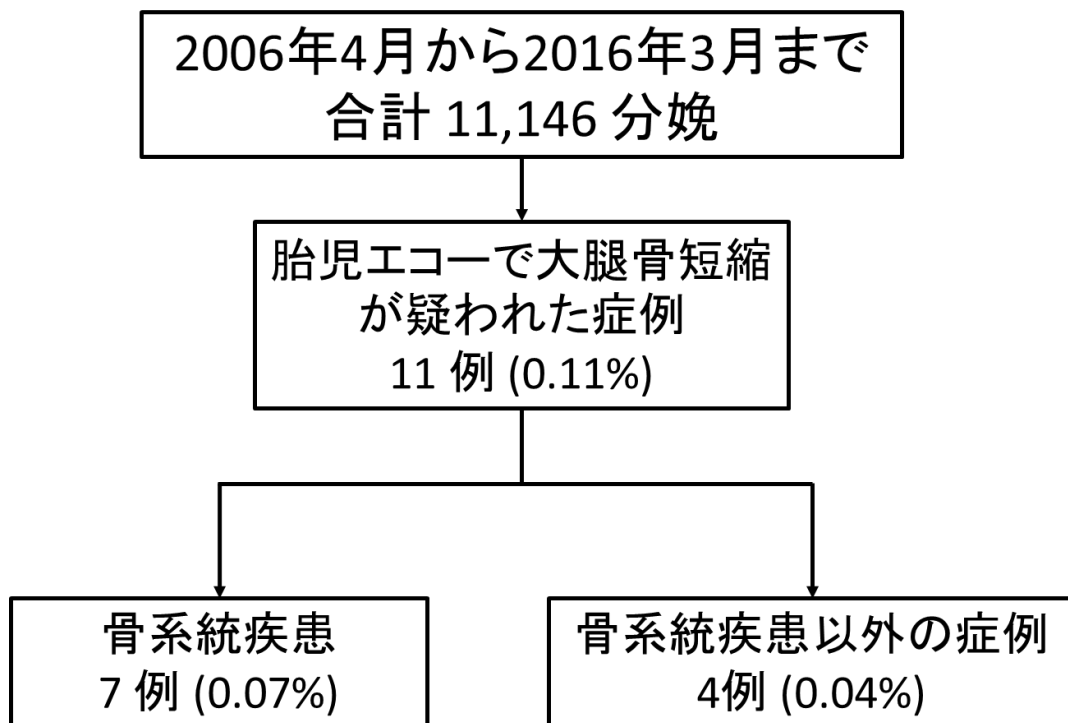
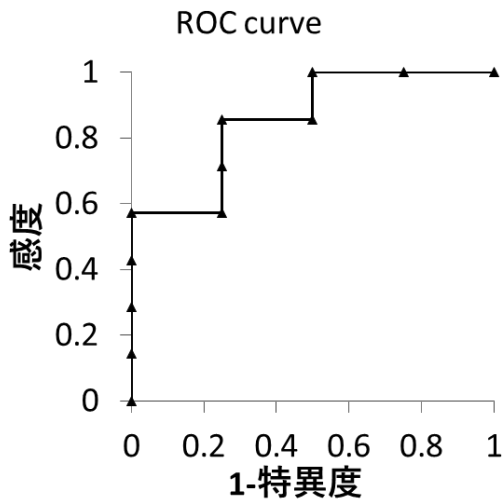
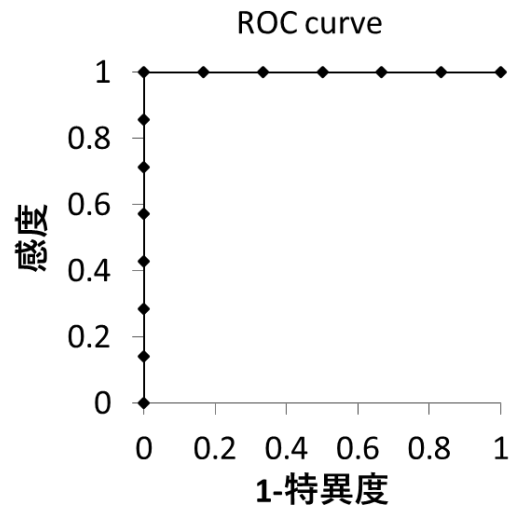


図5 研究③のフローチャート

FL 短縮を認めた症例は 11 例で 0.11%であった。そのうち、骨系統疾患は 7 例、骨系統疾患以外の症例が 4 例であった。



HC/HT



$W/W_{corr} \times (HC/HT)^3$

HT/HC	骨系統疾患	SGA
陽性	6	1
陰性	1	3

新たな体格指数	骨系統疾患	SGA
陽性	7	0
陰性	0	4

	AUC	Cut-off 値	感度 (%)	特異度 (%)
HC/HT	0.86	0.795	86	75
$W/W_{corr} \times (HC/HT)^3$	1.00	0.45	100	100

図6 FL短縮を認めた症例のROC曲線とHC/HT比と新たな体格指数の比較

AUCおよび感度・特異度は全て新たな体格指数の方が高値であった。

HT: height, HC:head circumference, W:weight, AUC: area under the curve, W corr:

corrected weight

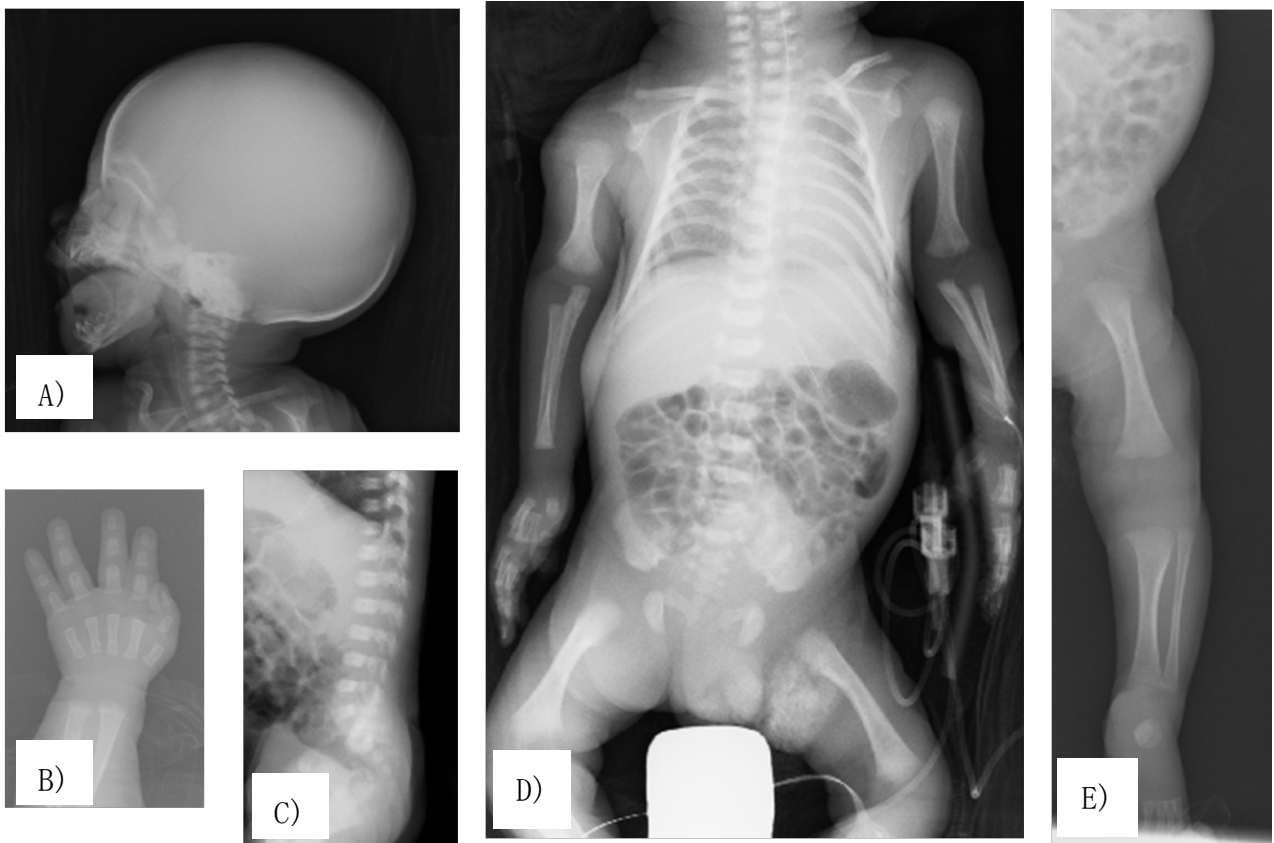
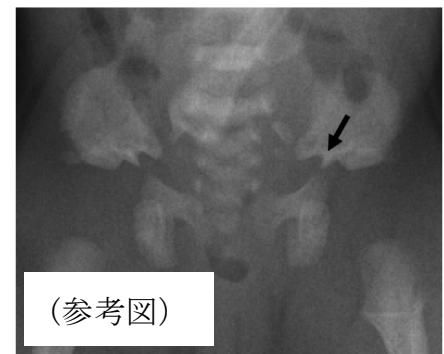


図7 症例2の全身骨X線

A) 前額突出、頭蓋底低形成を認める。B) 三尖手および弾丸様の中手骨を認める。C) 椎体の scalloping を認めない。D) 水平臼蓋、臼蓋の内側に棘状の突起を呈し、臼蓋とともに3つの突起と数えられる (trident pelvis : 参考図➡)を認める。E) 大腿骨遠位骨幹端に



cupping や flaring を認めない。

Cupping : 骨幹端の中央部が骨幹側に凹の形態を呈する杯状の変形を指す

Flaring : フレアスカートのような末広りの形態を指す



図 8 症例 7 の全身骨 X 線

胸郭低形成、椎体の扁平化、水平臼蓋および著明に短縮し彎曲した長管骨を認める。

【引用文献】

1. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011;155a(5):943-68.
2. Connor JM, Connor RA, Sweet EM, Gibson AA, Patrick WJ, McNay MB, et al. Lethal neonatal chondrodysplasias in the West of Scotland 1970-1983 with a description of a thanatophoric, dysplasia-like, autosomal recessive disorder, Glasgow variant. *Am J Med Genet*. 1985;22(2):243-53.
3. Al-Gazali LI, Bakir M, Hamid Z, Varady E, Varghes M, Haas D, et al. Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(2):125-32.
4. Pereira E. Achondroplasia. *Pediatr Rev*. 2019;40(6):316-8.
5. Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol*. 2015;42(2):301-19, viii.
6. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1.
7. Saito T, Nagasaki K, Nishimura G, Wada M, Nyuzuki H, Takagi M, et al.

Criteria for radiologic diagnosis of hypochondroplasia in neonates. *Pediatr Radiol.* 2016;46(4):513-8.

8. Saito T, Nagasaki K, Nishimura G, Takagi M, Hasegawa T, Uchiyama M. Radiological clues to the early diagnosis of hypochondroplasia in the neonatal period: report of two patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158a(3):630-4.

9. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017: 日本産科婦人科学会. 2017; 105-109.

10. Goncalves L, Jeanty P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study. *J Ultrasound Med.* 1994;13(12):977-85.

11. Todros T, Massarenti I, Gaglioti P, Biolcati M, Botta G, De Felice C. Fetal short femur length in the second trimester and the outcome of pregnancy. *Bjog.* 2004;111(1):83-5.

12. Kurtz AB, Needleman L, Wapner RJ, Hilpert P, Kuhlman K, Burns PN, et al. Usefulness of a short femur in the in utero detection of skeletal dysplasias. *Radiology.* 1990;177(1):197-200.

13. Del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Fano V. Argentine references for the

assessment of body proportions from birth to 17 years of age. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):234-40.

14. Saunders CL, Lejarraga H, del Pino M. Assessment of head size adjusted for height: an anthropometric tool for clinical use based on Argentinian data. *Ann Hum Biol.* 2006;33(4):415-23.

15. Jensen RB, Juul A, Larsen T, Mortensen EL, Greisen G. Cognitive ability in adolescents born small for gestational age: Associations with fetal growth velocity, head circumference and postnatal growth. *Early Hum Dev.* 2015;91(12):755-60.

16. Hattori K, Hirohara T. Age change of power in weight/height(p) indices used as indicators of adiposity in Japanese. *Am J Hum Biol.* 2002;14(2):275-9.

17. Lehingue Y, Remontet L, Munoz F, Mamelle N. Birth ponderal index and body mass index reference curves in a large population. *Am J Hum Biol.* 1998;10(3):327-40.

18. Itabashi K, Miura F, Uehara R, Nakamura Y. New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int.* 2014;56(5):702-8.

19. 厚生労働省. 乳幼児身体発育調査 : 調査の概要:
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22a.html>(accessed 2020.12.08).

20. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J*. 2005;47(4):458-72.
21. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, Colmenares A, Baujat G, Beltrand J, et al. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):677-84.
22. Tzamaloukas AH, Murata GH, Hill JE, Leger A, Macdonald L, Baron S, et al. Disagreement between height/weight classifications of underweight, normal weight, and obesity in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2001;17:75-9.
23. Nagasaka M, Morioka I, Yokota T, Fujita K, Kurokawa D, Koda T, et al. Incidence of short stature at 3 years of age in late preterm infants: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015;100(3):250-4.
24. Sawai H, Oka K, Ushioda M, Nishimura G, Omori T, Numabe H, et al. National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan. *Pediatr Int*. 2019;61(8):748-53.
25. Sargar KM, Singh AK, Kao SC. Imaging of Skeletal Disorders Caused by Fibroblast Growth Factor Receptor Gene Mutations. *Radiographics*. 2017;37(6):1813-30.

26. 宮寄 治. 骨系統疾患の X 線診断入門—鑑別診断のためのコツ—. 日本小

児放射線学会雑誌. 2017;33(2):38-45.

研究業績目録

青木 亮二

I 発表	①一般発表	31	(共 27)
	②特別発表	0	(共 0)
II 論文	①原著論文	2	(共 2)
	②症例報告	4	(共 4)
	③総説	0	(共 0)
III 著書		0	(共 0)

以上

I 発表

① 一般発表

1. 土方 みどり, 小野塚 友里, 青木 亮二, 小野山 陽祐, 岡田 真衣子, 高下 敦子, 大橋 祥子, 藤中 義史, 増永 健, 瀧川 逸朗: 当院における重症新生児仮死に対する脳低体温療法の現状, 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月
2. 青木 亮二, 小野塚 友里, 土方 みどり, 小野山 陽祐, 岡田 真衣子, 高下 敦子, 大橋 祥子, 藤中 義史, 増永 健, 瀧川 逸朗: 当院産科で胎児四肢短縮を指摘された症例の検討, 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017 年 4 月
3. 大橋 祥子, 小野塚 友里, 青木 亮二, 土方 みどり, 小野山 陽祐, 岡田 真衣子, 高下 敦子, 藤中 義史, 増永 健, 瀧川 逸朗: 周産期母子医療センターネットワーク 10 年まとめ事業による壊死性腸炎、消化管穿孔合併極低出生体重児の検討, 第 53 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2017 年 7 月
4. 岡田 真衣子, 小野塚 友里, 青木 亮二, 土方 みどり, 小野山 陽祐, 高下 敦子, 大橋 祥子, 藤中 義史, 増永 健, 瀧川 逸朗: 東京都立大塚病院での精神疾患合併妊婦における母乳育児の検討, 第 53 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2017 年 7 月

5. 土方 みどり, 小野塚 友里, 青木 亮二, 小野山 陽祐, 岡田 真衣子, 高下 敦子, 大橋 祥子, 藤中 義史, 増永 健, 瀧川 逸朗: 梅毒感染妊婦から出生した 6 症例の臨床的検討, 第 53 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2017 年 7 月
6. 野崎 千央, 青木 亮二, 不破 一将, 岡橋 彩, 吉川 香代, 細野 茂春, 高橋 滋, 高橋 昌里, 越永 従道: 新生児期早期にうつ滞性腸炎をきたした Hirschsprung 病の 1 例: 第 62 回日本新生児成育医学会学術集会, 埼玉, 2017 年 10 月
7. 青木 亮二, 土方 みどり, 瀬谷 恵, 植野 優, 今泉 隆行, 小野塚 友里, 小野山 陽祐, 岡田 真衣子, 高下 敦子, 大橋 祥子, 藤中 義史, 増永 健, 瀧川 逸朗: 頭部 MRI 拡散テンソル画像による極低出生体重児の白質障害の検討: 第 62 回日本新生児成育医学会学術集会, 埼玉, 2017 年 10 月
8. 香山 一憲, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 加藤 亮太, 清宮 綾子, 長野 伸彦, 田口 洋祐, 岡橋 彩, 吉川 香代, 細野 茂春, 高橋 滋, 高橋 昌里: 胎児ドップラー心拍モニターによる出生後の新生児心拍数評価, 第 121 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018 年 2 月
9. 権 高恩, 野崎 千央, 青木 亮二, 不破 一将, 岡橋 彩, 田口 洋祐, 長野 伸彦, 吉川 香代, 細野 茂春, 高橋 滋, 森岡 一郎: 急性期離脱後に溶血性黄疸を発症した超

低出生体重児の赤血球酵素活性の検討, 第 54 回日本周産期・新生児医学会
学術集会, 東京, 2018 年 7 月

10. 土方 みどり, 長野 伸彦, 青木 亮二, 不破 一将, 香山 一憲, 加藤 亮太, 清宮 綾子, 田口 洋祐, 岡橋 彩, 吉川 香代, 細野 茂春, 高橋 滋, 小林 篤史, 川名 敬, 高橋 昌里: 妊娠中に診断された悪性腫瘍合併妊娠母体から出生した早産児 5 例の
検討, 第 54 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 東京, 2018 年 7 月

11. 清宮 綾子, 細野 茂春, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 香山 一憲, 加藤 亮太, 長野 伸彦, 岡橋 彩, 吉川 香代, 高橋 滋, 森岡 一朗: 新生児病棟 (NICU・GCU) における予防接種実施状況に関する調査 (第 1 報), 第 63 回日本新生児成育医学会学術集会 東京, 2018 年 11 月

12. 香山 一憲, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 加藤 亮太, 清宮 綾子, 長野 伸彦, 田口 洋祐, 岡橋 彩, 吉川 香代, 細野 茂春, 高橋 滋, 森岡 一朗: 新生児蘇生における胎児ドップラー心拍モニターによる心拍評価, 第 63 回日本新生児成育医学会学術集会 東京, 2018 年 11 月

13. 加藤 亮太, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 香山 一憲, 清宮 綾子, 長野 伸彦, 田口 洋祐, 岡橋 彩, 吉川 香代, 細野 茂春, 高橋 滋, 森岡 一朗: 成人 Still 病

母体から出生し母と同様のサイトカインプロファイルを呈したマクロファ
ージ活性化症候群の新生児例, 第 63 回日本新生児成育医学会学術集会, 東京,
2018 年 11 月

14. 原田 瑞生, 青木 亮二, 芦名 満理子, 乙部 裕, 河野 惇子, 桐戸 雄紀, 水越 曜子,
小林 正樹, 佐藤 義朗, 熊谷 健: 在宅医療を要する NICU 退院児の災害対策
現状・意識調査とマニュアルの作成, 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金
沢, 2019 年 4 月

15. Ryoji Aoki, Nobuhiko Nagano, Aya Okahashi, Shoko Ohashi, Yoshinori Fujinaka,
Itsuro Takigawa, Ken Masunaga, Ichiro Morioka: Use of a Novel Physique Index
for Screening of Skeletal Dysplasia at Birth, Pediatric Academic Societies Meeting,
Baltimore, USA, 2019.4

16. 中ノ森 綾, 青木 亮二, 不破 一将, 岡橋 彩, 田口 洋祐, 長野 伸彦, 吉川 香代, 細
野 茂春, 高橋 昌里: 胎児徐脈を契機に発症した先天性甲状腺機能低下症の 1
例, 日本小児科学会東京都地方会講話会, 2019 年

17. 清宮 綾子, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 香山 一憲, 加藤 亮太, 長野 伸
彦, 岡橋 彩, 吉川 香代, 高橋 滋, 細野 茂春, 森岡 一朗: 東京都内新生児病棟

(NICU・GCU)での予防接種の実施状況と副反応, 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会, 長野, 2019年7月

18. 青木 亮二, 長野 伸彦, 岡橋 彩, 大橋 祥子, 藤中 義史, 瀧川 逸朗, 増永 健, 森岡 一朗: 出生時に骨系統疾患をスクリーニングするための新たな体格指数の開発, 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会, 長野, 2019年7月
19. 香山 一憲, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 長野 伸彦, 岡橋 彩, 吉川 香代, 高橋 滋, 森岡 一朗: 乳児血管腫に対してプロプラノロール内服療法を行った超低出生体重児の2例, 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会, 長野, 2019年7月
20. 一和多 信孝, 香山 一憲, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 長野 伸彦, 岡橋 彩, 吉川 香代, 高橋 滋, 森岡 一朗: 水痘帯状疱疹ウイルスのPCR検査が早期退院に有効であった周産期水痘の1例, 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会, 長野, 2019年7月
21. 松田 健剛, 青木 亮二, 加藤 雅崇, 小森 暁子, 吉澤 信輔, 川島 弘之, 金田 英秀, 大橋 研介, 越永 従道, 森岡 一朗: 造影CTで胆道穿孔部を同定した先天性胆道拡張症の一例, 第55回日本小児放射線学会学術集会, 2019年6月

22. 片山 大地, 長野 伸彦, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 清宮 綾子, 香山 一憲, 加藤 亮太, 小森 暁子, 岡橋 彩, 吉川 香代, 諸橋 環, 高橋 滋, 森岡 一朗: パリビズマブの初回投与前に発症し入院加療を要した早産児 RS ウイルス感染症の 2 例, 日本小児科学会東京都地方会講話会, 2019 年
23. 土方 みどり, 長野 伸彦, 今泉 隆行, 青木 亮二, 不破 一将, 香山 一憲, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 岡橋 彩, 高橋 滋, 森岡 一朗: 極低出生体重児に発症した胆汁うっ滞の重症化の臨床因子の検討, 第 64 日本新生児成育医学会学術集会, 2019 年 11 月
24. 呉 英俊, 長野 伸彦, 秋本 卓哉, 今泉 隆行, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 香山 一憲, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 岡橋 彩, 高橋 滋, 森岡 一朗: 早発型細菌感染症における血清プロカルシトニン値基準曲線の有用性 早期産児における検討, 第 64 日本新生児成育医学会学術集会, 2019 年 11 月
25. 呉 英俊, 長野 伸彦, 秋本 卓哉, 今泉 隆行, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 香山 一憲, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 岡橋 彩, 高橋 滋, 森岡 一朗: 早発型細菌感染症における血清プロカルシトニン値基準曲線の有用性 正期産児における検討, 第 64 日本新生児成育医学会学術集会, 2019 年 11 月

26. 佐藤 茉莉子, 不破 一将, 今泉 隆行, 青木 亮二, 土方 みどり, 香山 一憲, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 長野 伸彦, 岡橋 彩, 高橋 滋, 森岡 一朗: 生殖補助医療を受けて出生した新生児の周産期予後, 第 64 日本新生児成育医学会学術集会, 2019 年 11 月
27. 片山 大地, 清宮 綾子, 今泉 隆行, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 香山 一憲, 加藤 亮太, 長野 伸彦, 岡橋 彩, 高橋 滋, 森岡 一朗: 生後 60 日を超えてバリキサドライシロップ治療を行った症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の早産児の 1 例, 第 64 日本新生児成育医学会学術集会, 2019 年 11 月
28. 松田 健剛, 長野 伸彦, 秋本 卓哉, 今泉 隆行, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 香山 一憲, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 岡橋 彩, 高橋 滋, 森岡 一朗: ジドブジンとネビラピンの併用療法を行ったヒト免疫不全ウイルス感染母体より出生した新生児の 1 例, 第 64 日本新生児成育医学会学術集会, 2019 年 11 月
29. 貴志 伊純, 不破 一将, 青木 亮二, 土方 みどり, 香山 一憲, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 長野 伸彦, 岡橋 彩, 高橋 滋, 森岡 一朗: 高用量アンピシリン投与により高アンバウンドビリルビン血症をきたした超低出生体重児の 1 例, 第 64 日本新生児成育医学会学術集会, 2019 年 11 月

30. 佐藤優希, 青木亮二, 高野智圭, 清宮綾子, 加藤亮太, 小川えりか, 石毛美夏, 長野伸彦, 村山圭, 森岡一朗: 頭部エコーで特徴的な脳室内嚢胞を認めた新生児シントリア病の一例, 第 56 回日本小児放射線学会学術集会, Web 開催, 2020 年 8 月
31. 大海なつき, 青木亮二, 加藤亮太, 長野伸彦, 森岡一朗: 特徴的な頭痛を主訴に来院し Chiari 奇形 I 型と診断した男児例, 第 666 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 2020 年 9 月

② 特別発表

なし

II 論文

① 原著論文

1. 河野 惇子, 青木 亮二, 芦名 満理子, 乙部 裕, 桐戸 雄紀, 原田 瑞生, 水越 曜子:
忘れてはならない災害弱者 NICU 卒業生とその家族をどう守るのか, 日本新生児成育医学会雑誌, 2019, 31 (1) :143-147
2. Kazunori Kayama, Shigeharu Hosono, Kayo Yoshikawa, Ryota Kato, Ayako Seimiya, Kazumasa Fuwa, Midori Hijikata, Ryoji Aoki, Aya Okahashi, Nobuhiko

Nagano, Ichiro Morioka: Heart-rate evaluation using fetal ultrasonic Doppler during neonatal resuscitation. *Pediatrics International*. 2020; 62(8): 926-931.

② 症例報告

1. Takanori Noto, Masanari Ohshima, Hiroki Seto, Ryoji Aoki, Teppei Noguchi, Junji Fukuhara, Hajime Fujimoto, Masao Murabayashi, Ichiro Morioka: Low bone marrow signal on T1-weighted magnetic resonance imaging in a 2-year-old patient with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics International*. 2019; 61(6): 626-627.
2. 片山 大地, 長野 伸彦, 青木 亮二, 土方 みどり, 不破 一将, 香山 一憲, 清宮 綾子, 加藤 亮太, 小森 暁子, 岡橋 彩, 吉川 香代, 諸橋 環, 高橋 滋, 森岡 一朗: パリビズマブの初回投与前に発症し入院加療を要したRSウイルス感染症の早産児の2例, *小児科臨床*, 2020, 73 (1) : 49-53.
3. Izumi Kishi, Nobuhiko Nagano, Daichi Katayama, Takayuki Imaizumi, Takuya Akimoto, Kazumasa Fuwa, Ryoji Aoki, Midori Hijikata, Kazunori Kayama, Ryota Kato, Aya Okahashi, Ichiro Morioka: Successful treatment of hyperbilirubinemia by monitoring serum unbound bilirubin in an extremely preterm infant with bacterial

infection. Clinical Laboratory. 2020; In press.

4. 佐藤茉莉子、長野伸彦、今泉隆行、秋本卓哉、青木亮二、土方みどり、不破一将、香山一憲、清宮綾子、加藤亮太、岡橋 彩、森岡一朗：生殖補助医療を受けて出生した新生児の周産期予後:単施設における検討、小児科臨床、印刷中、2020

③ 総説

なし

III 著書

なし