

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」

分担研究報告書

1500g 未満の早産期約 2 万件の産科的視点からの分析に関する研究

（特に出生前ステロイドの有無に関して）

研究分担者

池田智明 （三重大学医学部産婦人科学講座 教授・

国立循環器病研究センター周産期・婦人科部 客員部長）

研究協力者

石川浩史 （神奈川県立こども医療センター 産婦人科 部長）

林 和俊 （高知医療センター 産婦人科産科科長兼母性診療部長）

甲斐明彦 （愛染橋病院 新生児科 医長）

石川 薫 （鈴鹿医療科学大学教授）

宮崎 顕 （名古屋第一赤十字病院総合周産期母子医療センター産婦人科 医長）

宮本恵宏 （国立循環器病研究センター 予防健診部 部長）

西村邦宏 （国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部 室長）

村林奈緒 （三重大学産科婦人科助教）

研究要旨 1,500g 未満の早期産児に対する出生前ステロイド療法の有効性について、small-for-gestational age(SGA)児・多胎児・絨毛膜羊膜炎の有無・分娩方法の項目別に検討した。この結果、単胎 SGA、絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する AS は、新生児短期予後が改善する可能性があると考えられた。また、1500g 以下と推定される FGR 症例で分娩を考慮する際は、AS を行った上で帝王切開を選択するのが望ましいと考えられた。多胎については、さらなる検討を要する結果であった。

A．研究目的

出生前経母体ステロイド（antenatal steroids,以下 AS）が新生児予後に有用かどうかを、周産期母子医療センターネットワークデータベースを用いて、small-for-gestational age(SGA)児・多胎児・絨毛膜羊膜炎の有無・分娩方法の項目別に検討した。

1,500 g 以下かつ妊娠 22 週 0 日～33 週 6 日に出生した児を対象とした。これは本邦における極低出生体重児の 50%以上をカバーするデータである。SGA の診断としては、2010 年に示された日本小児科学会板橋班「在胎期間別出生時体格標準値」に基づいた。統計学的検討はロジスティック回帰分析を行い、 $p<0.05$ を有意と判定した。

B．研究方法

本邦の周産期母子医療センターネットワークデータベース（2003～2008 年）に登録された

（倫理面への配慮）

データベースに極低出生体重児の情報を匿名

化して収集することに関しては倫理的対策が取られている。すなわち、東京女子医科大学でデータ収集に関する疫学研究について、「周産期母子医療センターネットワークの構築に関する研究」として倫理委員会の承認を得ている。また、データ収集施設に入院した極低出生体重児については、保護者からデータ登録の書面による同意を得ている。

C . 研究結果

単胎 SGA 児について、AS 投与群では NICU 入院中死亡（以下、児死亡）が非投与群に比して有意に減少していた(odds ratio [OR]=0.74, 95%CI 0.55-0.99)。呼吸窮迫症候群(RDS)、慢性肺疾患、敗血症の発症頻度には差がなく、脳室内出血(IVH)の発症頻度は減少していた（OR=0.78, 95%CI 0.53-0.90）。一方、多胎 SGA では児死亡で両群間に有意差を認めず（OR=0.78, 95%CI 0.49-1.25）、IVH、呼吸窮迫症候群、慢性肺疾患、敗血症の発症頻度にも有意差を認めなかった。

臨床的絨毛膜羊膜炎合併妊婦については、AS は新生児死亡を有意に減少させた (OR=0.46, 95% confidence interval [CI]: 0.33–0.64, $p<.001$)。また IVH (OR=0.68, CI: 0.54–0.86, $p=.001$)、脳室周囲白質軟化症 (OR=0.59, CI: 0.38–0.89, $p=.010$) を有意に減少させた。組織学的絨毛膜羊膜炎合併妊婦においても、新生児死亡を減らし (OR=0.50, CI: 0.37–0.68, $p<.001$)、IVH を減少させた (OR=0.72, CI: 0.58–0.89, $p=.002$)。

多胎児は 4738 例（双胎 3952 例、品胎以上 786 例）であり、2148 例（45.3%）に対して AS が行われていた。AS により RDS の発症リスクは双胎（OR=1.30, 95%CI 1.11-1.53）、品胎以上（OR=1.53, 95%CI 1.04-2.24）ともに有意に増加していた。双胎では、児死亡 (OR=0.73, 95%CI

0.75-0.97)、重症 IVH の発症 (OR=0.56, 95%CI 0.37-0.85) が有意に減少していた。品胎以上では児死亡 (OR=1.72, 95%CI 0.70-4.25)、重症 IVH の発症 (OR=1.13, 95%CI 0.19-6.55) ともに有意差を認めなかった。

SGA 児への AS 療法は死亡率を有意に低下させた (OR=0.74, 95%CI 0.58-0.95; $p=0.019$)。AS を実施した SGA 児の死亡率は帝王切開で有意に低下した (OR=0.75, 95%CI 0.58-0.97; $p=0.031$) が、経膈分娩では有意差はなかった。AS が行われなかった SGA 児は、帝王切開が死亡率を低下させる傾向が示された (OR=0.61, 95%CI 0.38-1.00; $p=0.051$)。AS が行われた帝王切開群では IVH、感染症が有意に減少した。

FGR に対する AS の効果を疑問視する報告がある¹⁾が、少なくとも単胎 SGA に対しては AS により新生児短期予後が改善する可能性が示された。一方、多胎の FGR に対する AS については、さらなる検討が必要と考えられた。

臨床的あるいは組織学的絨毛膜羊膜炎合併妊婦における AS は、新生児死亡、神経学的合併症を有意に減少させると考えられた。

また、多胎に対しての AS は RDS 発症の予防とならず、逆に発症のリスクを上昇させることが示唆された。双胎においては児死亡、重症 IVH のリスクを減少させる効果が期待できるが、品胎以上の多胎では予後改善効果は示されなかったことより、胎児数が増えるに従い、AS の利点は小さくなる可能性があると考えられた。

SGA 児は、AS 療法を行った上で帝王切開を選択することが児の予後を改善させる方法であると考えられた。

E . 結論

単胎 SGA に対しては AS により新生児短期予後が改善する可能性がある。また、絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する AS は、新生児死亡、神経学的合併症を有意に減少させる。これに対し、多胎に対する AS については、さらなる検討が必要である。

1500g 以下と推定される FGR 症例で分娩を考慮する際は、AS を行った上で帝王切開を選択するのが望ましい。

(参考文献)

1) Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, et al. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? Acta Obstet Gynecol Scand. 2009; 88: 1068-1073.

F . 健康危険情報

(代表者のみ)

該当せず。

G . 研究発表

1. 論文発表

投稿中。

2. 学会発表

1.石川浩史、西村邦宏、宮本恵宏、池田智明、楠田 聡、藤村正哲. 単胎多胎別にみたFGRに対する経母体ステロイド投与の効果～周産期

ネットワーク共通DBによる検討～. 第48回日本周産期・新生児学会.

2.甲斐明彦、西村邦宏、宮本恵宏、池田智明、楠田 聡、藤村正哲. 多胎に対しての出生前ステロイド投与の効果～周産期ネットワーク共通DBの分析より～. 第48回日本周産期・新生児学会.

3.林 和俊、永井立平、木下宏美、西村邦宏、宮本恵宏、池田智明、楠田 聡、藤村正哲. 出生前ステロイド療法は帝王切開で出生したSGA児の予後を改善させる. 第48回日本周産期・新生児学会.

4. 宮崎顕、石川薫、吉田加奈、古橋円、西村邦宏、宮本恵宏、池田智明、楠田 聡、藤村正哲. 絨毛膜羊膜炎を伴った妊婦に対する出生前ステロイド治療の効果～日本における1,500g未満児約2万例(周産期母子医療センターネットワーク共通データベース)の分析より～. 第64回日本産科婦人科学会.

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。