

絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する 出生前ステロイド治療の効果

Table 1 Demographics and baseline characteristics (total n=10,878)

	Steroid (n=4,308)	No Steroid (n=6,570)	P value
Maternal age (years)*	31.1 ± 5.2	31.1 ± 5.4	.67
Parity*	0.68 ± 0.86	0.67 ± 0.89	.77
Diabetes	1.1%	1.8%	.006
Preeclampsia	17.5%	22.7%	<.01
PROM†	41.8%	26.2%	<.01
NRFS‡	25.8%	27.7%	.02
Mode of delivery			.001
Vaginal	26.8%	28.5%	
With manipulation	0.5%	1.0%	
Cesarean section	72.7%	70.5%	
GA at delivery (weeks) *	27.6 ± 2.6	27.8 ± 3.0	<.001
Birth weight (g) *	970.2 ± 290.6	995.7 ± 306.3	<.001
Male sex	52.8%	51.2%	.11

* Mean ± SD

Table 2 Effects of antenatal corticosteroid on neonatal mortality after clinical / histologic chorioamnionitis

	Affected / total (%)		Crude OR	Adjusted OR*95%CI	P value
	steroid	No steroid			
Clinical CA(+)	63/984(6.6)	182/1232 (14.8)	0.41	0.46	0.33-0.64 <.001
Clinical CA(-)	199/3360 (5.9)	465/5337 (8.7)	0.66	0.61	0.50-0.74 <.001
Overall	262/4308(6.1)	647/6569 (9.8)	0.59	0.57	0.48-0.67 <.001
Histologic CA(+)	83/1336 (6.2)	168/1264 (13.3)	0.43	0.50	0.37-0.68 <.001
Histologic CA(-)	111/1935 (5.7)	306/3361 (9.1)	0.61	0.60	0.47-0.78 <.001
Overall	194/3271 (5.9)	474/4625 (10.2)	0.65	0.56	0.48-0.67 <.001

CA, chorioamnionitis; OR, odds ratio; CI, confidence interval

* Adjusted for maternal age, parity, diabetes, preterm rupture of membrane (PROM), non-reassuring fetal status (NRFS), mode of delivery, gestational age of delivery, and sex of the infant.

Table 3 Effects of antenatal corticosteroid on neonatal neurological morbidity after clinical / histologic chorioamnionitis

	Affected / total (%)		Crude OR	Adjusted OR*95%CI	P value	
	steroid	No steroid				
Neonatal seizure						
Clinical CA(+)	33/948 (3.5)	95/1232 (7.7)	0.43	0.47	0.31-0.73	.001
Clinical CA(-)	86/3360 (2.6)	199/5337 (3.7)	0.68	0.64	0.49-0.83	.001
Overall	119/4308 (2.8)	294/6569 (4.5)	0.61	0.50	0.46-0.73	<.001
Histologic CA(+)	49/1336 (3.7)	80/1264 (6.3)	0.56	0.65	0.44-0.95	.03
Histologic CA(-)	49/1935 (2.5)	122/3361 (3.6)	0.69	0.69	0.48-0.97	.03
Overall	98/3271 (3.0)	202/4625 (4.4)	0.66	0.56	0.45-0.71	<.001
IVH						
Clinical CA(+)	157/806 (16.6)	298/1232 (24.2)	0.62	0.68	0.54-0.86	.001
Clinical CA(-)	395/3360 (11.8)	727/5337 (13.6)	0.85	0.77	0.68-0.87	<.001
Overall	552/4308 (12.8)	1025/6569 (15.6)	0.79	0.75	0.66-0.84	<.001
Histologic CA(+)	224/1336 (16.8)	294/1264 (23.3)	0.67	0.72	0.58-0.89	.002
Histologic CA(-)	217/1935 (11.2)	433/3361 (12.9)	0.85	0.87	0.72-1.05	.14
Overall	441/3271 (13.3)	727/4625 (15.7)	0.87	0.74	0.65-0.83	<.001
PVL						
Clinical CA(+)	38/948 (4.0)	79/1232 (6.4)	0.61	0.59	0.38-0.89	.01
Clinical CA(-)	111/3360 (3.2)	174/5337 (3.7)	1.01	0.94	0.74-1.21	.64
Overall	149/4308 (3.5)	253/6569 (3.9)	0.89	0.82	0.67-1.02	.08
Histologic CA(+)	56/1336 (4.2)	66/1264 (5.2)	0.79	0.74	0.52-1.11	.15
Histologic CA(-)	61/1935 (3.2)	125/3361 (3.7)	0.84	0.80	0.56-1.10	.18
Overall	117/3271 (3.6)	191/4625 (4.1)	0.95	0.83	0.67-1.03	.09

CA, chorioamnionitis; OR, odds ratio; CI, confidence interval; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia

* Adjusted for maternal age, parity, diabetes, preterm rupture of membranes (PROM), non-reassuring fetal status (NRFS), mode of delivery, gestational age of delivery, and sex of the infant.

Table 4 Effects of antenatal corticosteroid on neonatal respiratory morbidity after clinical / histologic chorioamnionitis

	Affected / total (%)		Crude OR	Adjusted OR*95%CI	P value	
	steroid	No steroid				
RDS						
Clinical CA (+)	490/948 (51.7)	682/1232 (55.4)	0.86	0.88	0.73-1.06	.17
Clinical CA (-)	1829/3360 (54.4)	2898/5247 (55.2)	1.01	0.88	0.80-0.98	.02
Overall	2319/4308 (53.8)	3580/6479 (55.3)	0.97	0.89	0.82-0.97	.01
Histologic CA (+)	686/1336 (51.3)	762/1264 (60.3)	0.70	0.72	0.60-0.85	<.001
Histologic CA (-)	1121/1935 (57.9)	1759/3361 (52.3)	1.25	1.17	1.03-1.33	.02
Overall	1807/3271 (55.2)	2521/4625 (54.5)	1.16	0.92	0.84-1.00	.06
CLD						
Clinical CA(+)	550/898 (61.2)	607/1070 (56.7)	1.21	1.18	0.93-1.49	.16
Clinical CA(-)	1134/3140 (36.5)	1396/4785 (29.2)	1.37	1.16	1.03-1.31	.02
Overall	1684/4038 (42.1)	2003/5855 (34.2)	1.37	1.16	1.04-1.28	.01
Histologic CA(+)	727/1256 (57.9)	621/1122 (55.3)	1.11	1.05	0.84-1.31	.66
Histologic CA(-)	685/1810 (37.8)	866/2972 (29.1)	1.48	1.38	1.18-1.61	<.001
Overall	1412/3066 (46.1)	1487/4094 (36.3)	1.55	1.16	1.04-1.28	.01

CA, chorioamnionitis; OR, odds ratio; CI, confidence interval; RDS, respiratory distress syndrome; CLD, chronic lung disease

* Adjusted for maternal age, parity, diabetes, preterm rupture of membranes (PROM), non-reassuring fetal status (NRFS), mode of delivery, gestational age of delivery, and sex of the infant.

Table 5 Effects of antenatal corticosteroid on other morbidity after clinical / histologic chorioamnionitis

	Affected / total (%)		Crude OR	Adjusted OR*	95%CI	P value
	steroid	No steroid				
Sepsis						
Clinical CA(+)	107/948 (11.3)	163/1232 (13.2)	0.83	0.96	0.73-1.26	.77
Clinical CA(-)	219/3360 (6.5)	394/5337 (7.4)	0.88	0.83	0.69-0.99	.04
Overall	326/4308 (7.6)	557/6569 (8.5)	0.89	0.86	0.74-1.01	.06
Histologic CA(+)	135/1336 (10.1)	183/1264 (14.5)	0.66	0.72	0.56-0.93	.01
Histologic CA(-)	120/1935 (6.2)	223/3361 (6.6)	0.93	0.98	0.76-1.25	.85
Overall	255/3271 (7.8)	406/4625 (8.8)	0.97	0.86	0.74-0.99	.05
Late onset adrenal insufficiency						
Clinical CA(+)	115/922 (12.5)	138/1139 (12.1)	1.03	1.03	0.78-1.38	.82
Clinical CA(-)	266/3251 (8.2)	354/5033 (7.0)	1.18	1.01	0.85-1.21	.90
Overall	381/4173 (9.1)	492/6172 (8.0)	1.16	1.03	0.88-1.20	.71
Histologic CA(+)	163/1295 (12.6)	149/1180 (12.6)	0.99	1.05	0.81-1.36	.70
Histologic CA(-)	156/1873 (8.3)	241/3146 (7.7)	1.10	0.92	0.73-1.15	.47
Overall	319/3168 (10.1)	390/4326 (9.0)	1.27	1.02	0.88-1.19	.77
PDA						
Clinical CA(+)	385/948 (40.6)	453/1232 (36.8)	1.18	1.25	1.03-1.52	.02
Clinical CA(-)	1114/3360 (33.2)	1571/5337 (29.4)	1.19	1.10	0.99-1.22	.07
Overall	1499/4308 (34.8)	2024/6569 (30.8)	1.20	1.03	1.03-1.23	.01
Histologic CA(+)	515/1336 (38.5)	465/1264 (36.8)	1.08	1.16	0.97-1.39	.09
Hsitologic CA(-)	639/1935 (33.0)	950/3361 (28.3)	1.25	1.17	1.02-1.33	.02
Overall	1154/3271 (35.3)	1415/4625 (30.6)	1.34	1.13	1.04-1.24	.01
NEC						
Clinical CA(+)	20/948 (2.1)	28/1232 (2.3)	0.97	1.00	0.55-1.84	.99
Clinical CA(-)	49/3360 (1.5)	64/5337 (1.2)	1.22	1.22	0.83-1.80	.32
Overall	69/4308 (1.6)	92/6569 (1.4)	1.12	1.15	0.83-1.59	.40
Histologic CA(+)	26/1336 (1.9)	25/1264 (2.0)	0.98	1.13	0.63-2.02	.68
Histologic CA(-)	28/1935 (1.4)	39/3361 (1.2)	1.25	1.35	0.81-2.25	.25
Overall	54/3271 (1.7)	64/4625 (1.4)	1.23	1.13	0.82-1.57	.45

出生前ステロイド療法は帝王切開で出生したSGA児の予後を向上させる

【目的】

SGA(Small-for-gestational age)児に対する出生前経母体的ステロイド(AS)療法の効果を分娩様式別に検討する。

【対象】

周産期母子医療センターネットワーク(NRN)共通データベース(2003~2008年)に登録された1500g以下の新生児のうちSmall-for-gestational age(以下、SGA)と診断された6351例のうち、データ解析可能であった5940例

帝王切開群: 5333例(うちAS療法: 1986例, 37.2%)
経膣分娩群: 607例(うちAS療法: 168例, 27.7%)

★SGA診断は日本小児科学会板橋班「在胎期間別出生時体格標準値」(2010年)に基づいた。

【検討項目】

AS療法の影響を見るため、分娩様式別に以下の事象を後方視的に検討した。

①NICU入院中の死亡の有無

②合併症発症

RDS 重症IVH 敗血症 子宮内感染 CLD

統計学的検討はロジスティック回帰分析を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【児の背景】

産科的事項	Percentage
PROM	12.4%
NRFS	36.1%
帝王切開率	88.9%
多胎率	30.4%
出生時データ	mean \pm SD or Percentage
男児	50.4%
在胎週数	30.5 \pm 3.19
出生時体重(g)	1020.6 \pm 322.6
出生時身長(cm)	35.4 \pm 4.29

【結果 1】

合併症	Percentage
NICU入院中死亡	6.3
RDS	37.2
敗血症	5.3
子宮内感染	4.5
重症IVH	7.1
CLD	21.3

【結果2】

NICU入院中死亡に対するAS療法の効果

	n	Odds Ratio	P-value	95%CI
SGA(全体)	5940	0.75	0.017	(0.58-0.95)
帝王切開	5333	0.75	0.031	(0.58-0.97)
経膣分娩	607	0.93	0.854	(0.43-2.03)

帝王切開で死亡率を有意に減少させる

【結果3】

SGA児の合併症に対するAS療法の影響

	Odds Ratio	P-value	95%CI
RDS	1.12	0.077	(0.99-1.29)
IVH	0.73	0.005	(0.59-0.91)
敗血症	1.00	0.999	(0.79-1.27)
子宮内感染	0.83	0.154	(0.64-1.07)
CLD	1.11	0.258	(0.93-1.31)

n=5940

IVH を有意に減少させる

【結果4】

分娩様式別にみた新生児合併症に対するAS療法の影響

帝王切開群 (n=5333)

経膣分娩群 (n=607)

	Odds Ratio	P-value	95%CI	Odds Ratio	P-value	95%CI
RDS	1.17	0.032	(1.01-1.34)	0.66	0.097	(0.40-1.07)
IVH	0.73	0.007	(0.58-0.92)	0.68	0.313	(0.32-1.43)
敗血症	0.98	0.873	(0.76-1.26)	1.28	0.533	(0.58-2.86)
子宮内感染	0.73	0.038	(0.54-0.98)	1.38	0.286	(0.76-2.53)
CLD	1.1	0.294	(0.92-1.32)	1.04	0.909	(0.53-2.02)

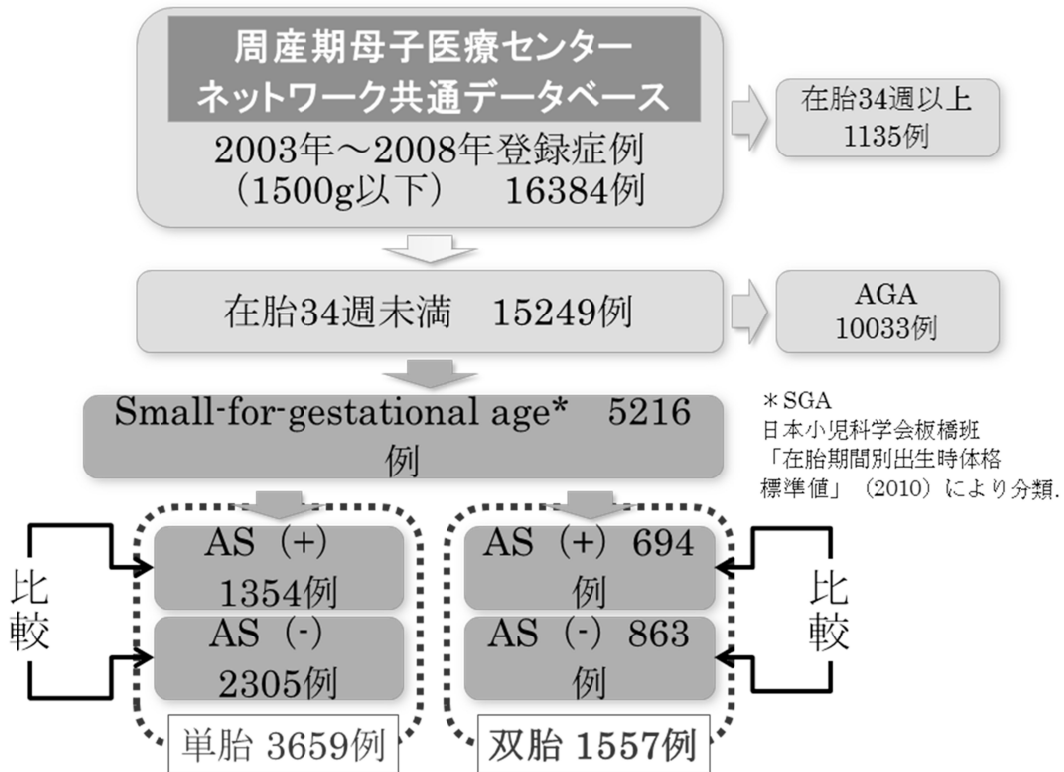
RDS: 帝王切開で有意に増加、経膣分娩で減少させる傾向
IVH: 帝王切開で有意に減少
子宮内感染: 帝王切開で有意に減少

【結論】

出生前経母体的ステロイド療法と帝王切開の選択SGA児のNICUでの死亡率、新生児合併症を有意に減少させることが明らかとなった。

従って、1500g以下と推定される子宮内胎児発育遅延症例で分娩を考慮する際は出生前ステロイド療法と帝王切開の選択が望ましい。

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



検討項目

- Primary outcome
NICU入院中児死亡
(児死亡)
- Secondary outcomes
RDS
IVH
CLD
敗血症
子宮内感染

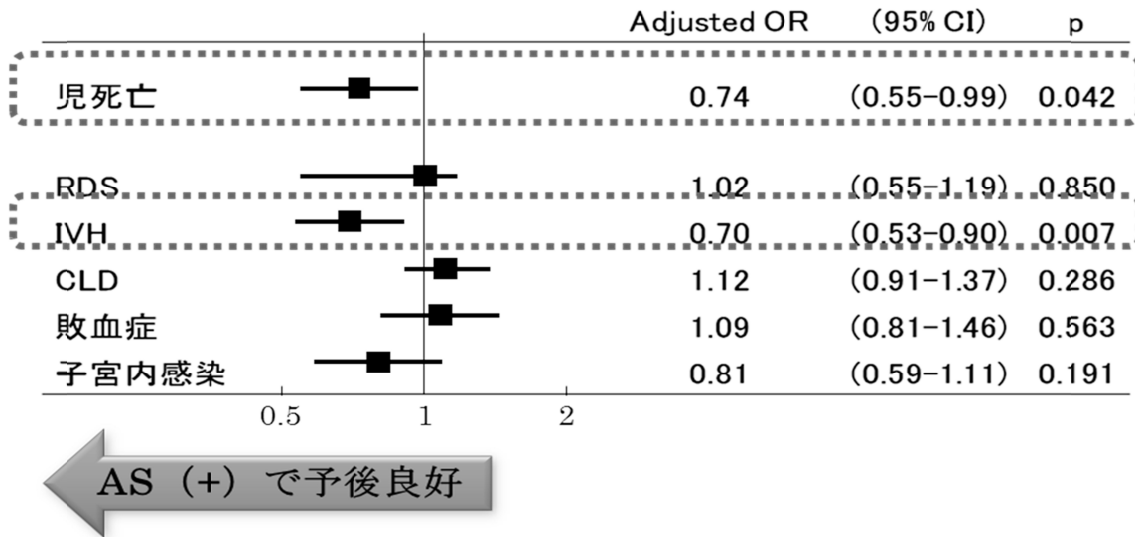
統計学的検討

ロジスティック回帰分析により、以下の因子を補正してAdjusted ORを算出、 $p < 0.05$ を有意と判定.

母体年齢
分娩様式
前期破水の有無
NRFSの有無
在胎週数
出生体重
性別

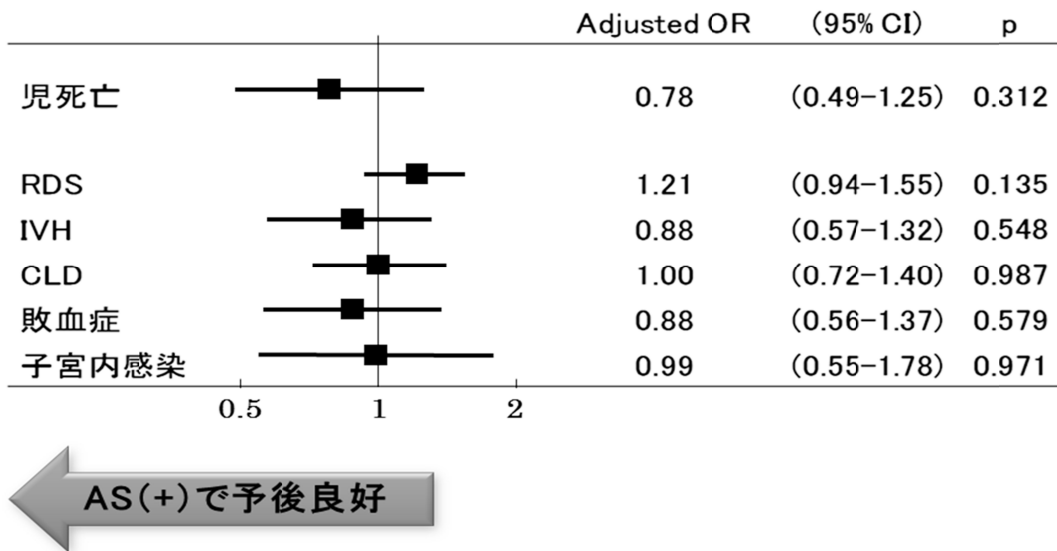
【結果1】

単胎SGA児におけるAS(+)とAS(-)との比較



【結果2】

多胎SGA児におけるAS(+)とAS(-)との比較



結論

1. 単胎FGRに対する出生前ステロイド投与は有用である。
2. 多胎FGRに対する出生前ステロイドについては、さらなる検討が必要と考えられた。

多胎に対しての 出生前ステロイド投与の現状と効果 -NRNデータベースより-

【目的】

日本での多胎児に対してのASの現状と効果に関する検討を行う。

【方法】

総合周産期センターネットワーク共通データベース（NRNデータベース）を後方視的に分析。

【対象】

2003-2008年

出生体重が1500 g未満の多胎児のうち
在胎期間34週未満で出生した児に対して

ASの有無

短期予後（①RDS、②重症IVH、③児の死亡）

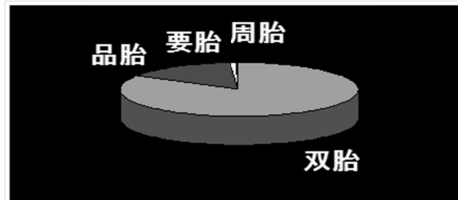
について検討を行った。

データベース登録児： 19226名

うち多胎児： 5192名 (27%)

在胎期間34週未満： 4738名

- 双胎： 3952名
- 品胎： 732名
- 要胎： 44名
- 周胎： 10名



4738名中2148名 (45.3%) に対してASが行われていた

同期間での極低出生体重児に対してのAS率は39.3%

⇒ 多胎であっても積極的にASが行われている

多胎に対してのAS 背景、周産期因子

	AS(+)	AS(-)	P-value
Sex Male	51.3%	53.9%	0.079
Week	28.5(±2.7)	29.3(±3.4)	<0.0001
IUGR	36.2%	44.9%	<0.0001
Caesarean	91.7%	84.0%	<0.0001
NRFS	15.6%	15.4%	0.8113
PROM	21.9%	17.9%	0.0005
Birth weight	1042.7 (±293.8)	1087.9(±306.5)	<0.0001
Mother's age	31.0(±4.7)	31.0(±4.9)	0.7171

多胎に対してのAS
結果① RDSに対しての効果

	Adjusted OR	P-value	95%CI	
Whole	1.35	<0.001	1.16	1.56
N=2	1.30	0.001	1.11	1.53
N>=3	1.53	0.03	1.04	2.24

Adjusted for sex, week, birth weight, IUGR, Caesarean, PROM

多胎に対してのASはRDSを有意に増加させる！
双胎では30%、品胎以上では53%のリスク増加になる！

多胎に対してのAS
結果③ NICU入院中死亡に対しての効果

	Adjusted OR	P-value	95%CI	
N=2	0.73	0.029	0.55	0.97
N=3	1.61	0.324	0.62	4.16
N>=3	1.72	0.238	0.70	4.25

Adjusted for sex, week, birth weight, IUGR, Caesarean, PROM

双胎の場合は死亡のリスクを27%減少させる
品胎以上では有意差認めず

結果

- 今回の検討から、多胎児に対しても積極的にASが行われていることが分かった
- 多胎に対してのASはRDS発症予防の効果はなく、むしろRDSを増加させるリスクとなる可能性がある

胎児数別に解析すると...

- 双胎
 - RDSは増加するリスクはあるが、重症IVHの減少、児の死亡の減少など、児の予後を改善させる効果が期待できる
- 三胎以上
 - RDSを増加させ、重症IVHや児の死亡を減少させる効果も期待できない

まとめ、考察

- 品胎以上に対してのASは有効性が証明されず、むしろ有害である可能性もある。
- 胎数が増えるに従い、ASの利点は小さくなる可能性が報告されており、品胎以上の多胎に対してのASに関してはさらなる検討が必要である。

絨毛膜羊膜炎が3歳時予後に及ぼす影響

Long- term mortality and major adverse outcomes.

	<u>Affected / total (%)</u>		Crude OR	Adjusted OR* 95%CI	P value	
	CA	no CA				
<i>Clinical chorioamnioniti</i>						
Death before 3 years of age	130/1105 (11.8)	372/4709 (7.9)	1.55	0.92	0.71-1.19	.53
CP	65/601 (10.8)	201/2574 (7.8)	1.43	0.80	0.57-1.11	.18
DQ<70	66/413 (16.0)	272/1886 (14.4)	1.13	0.82	0.59-1.16	.26
Severe Hearing impairment	6/610 (1.0)	207/2578 (0.8)	1.27	0.86	0.32-2.28	.76
Visual impairment	35/604 (5.8)	79/2568 (3.1)	1.94	0.80	0.49-1.31	.37
NDI	128/430 (29.8)	430/1827 (23.5)	1.38	0.87	0.66-1.15	.33
<i>Histological chorioamnionitis</i>						
Death before 3 years of age	137/1235 (11.1)	233/2843 (8.2)	1.34	0.98	0.75-1.30	.91
CP	64/661 (9.7)	101/1522 (6.6)	1.51	0.91	0.63-1.32	.63
DQ<70	93/511 (18.2)	156/1146 (13.6)	1.41	1.27	0.90-1.79	.17
Severe Hearing impairment	9/663 (1.4)	12/1538 (0.8)	1.75	1.28	0.49-3.32	.62
Visual impairment	46/654 (7.0)	47/1535 (3.1)	2.40	1.08	0.65-1.78	.77
NDI	147/531 (27.7)	236/1078 (21.9)	1.37	0.98	0.74-1.31	.91

Body size measurements at 3 years of age

	<u>Affected / total (%)</u>		P value
	CA	no CA	
<i>Clinical chorioamnionitis</i>			
Height(cm)	89.58+4.30	89.68+4.31	.50
BW(kg)	12.10+1.71	12.11+1.74	.71
HC(cm)	48.36+1.93	48.32+1.93	.73
<i>Histological chorioamnionitis</i>			
Height(cm)	89.71+4.26	89.52+4.31	.76
BW(kg)	12.13+1.69	12.02+1.71	.78
HC(cm)	48.38+1.82	48.27+1.92	.18

Long-term respiratory outcomes

	<u>Affected / total (%)</u>		Crude OR	Adjusted OR	95%CI	P value
	CA	no CA				
<i>Clinical chorioamnionitis</i>						
Athma	60/605 (9.9)	244/2487 (9.8)	1.34	0.77	0.55-1.07	.12
HOT	42/847 (5.0)	74/3745 (2.0)	2.59	1.83	1.18-2.84	.007
<i>Histologic chorioamnionitis</i>						
Athma	72/641 (11.2)	131/1509 (8.7)	1.34	1.22	0.83-1.73	.28
HOT	51/908 (5.6)	40/2285 (1.8)	3.34	3.09	1.88-5.07	<.001

結論

長期予後として、3歳時フォローが得られなかった児のバイアスを考慮しなければならないが、CAMはHOTを増やす。