

母氏名 testtest 母入院番号

母体既往症

- (早剥以外の)妊娠中の性器出血 切迫流産
- 切迫早産(子宮収縮) 切迫早産(頸管長短縮) 頸管無力症(子宮収縮なし)
- 頸管裂傷 頸管手術(leep) 頸管手術(conization)
- 妊娠高血圧 妊娠高血圧腎症 胎盤早期剥離
- 前置胎盤 pPROM 生殖器感染症
- 死産 FGR

母体基礎疾患

- 中枢神経系(含む脳血管疾患) 呼吸器(肺炎・気管支炎)
- 消化器(虫垂炎 胃腸炎) 肝(肝炎) 腎・泌尿器(腎炎 腎盂腎炎 膀胱炎)
- 血液 心 甲状腺(機能亢進症 機能低下症 橋本病)
- 骨 筋肉 子宮奇形 子宮筋腫 子宮(その他)
- 付属器 外傷・中毒 血液型不適合 精神疾患 自己免疫疾患
- 本態性高血圧 糖尿病/GDM

母体感染症

- GBS クラミジア 梅毒 HBs HCV 風疹IgM
- トキソプラズマIgM サイトメガロ(妊娠中の感染あり)
- HTLV-1(WB) HIV パルボB19 インフルエンザ ○A ○B ○新型
- 細菌性膣症(Nugent ≥7点)

母体使用薬剤

- 肺成熟目的ステロイド ステロイド投与回数 ○1回 ○2回 ○その他
最終ステロイド娩出-娩出までの時間 時間
使用ステロイド種類 デキサメサゾン ベタメサゾン その他
計 mg
- 抗菌剤(点滴) 抗菌剤(経口) 抗菌剤(膣錠)
- 膣内イソジン消毒 その他
- 塩酸リトリン 硫酸マグネシウム
- UTI 早産予防目的プロゲステロン(膣錠)
- アスピリン ヘパリン

児死亡のとき、下記記入！

臨床死因分類

剖検 なし あり 剖検所見

死因となった病名

死亡時期 死産 早期新生児死亡 後期新生児死亡 その他

ケース登録へ ※ 部分は 個人情報保護のため、集計時に削除されます。

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)

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は児の予後を改善した。そこで、合併症症例（絨毛膜羊膜炎、small-for-gestational age(SGA)・多胎）に対する影響についても検討した。この結果、絨毛膜羊膜炎に対しては、短期予後・3 歳時予後ともに改善した。双胎に対しても有効であると考えられた。しかし、SGA 症例に対しては影響は明らかでなかった。品胎以上の多胎に対しては、ステロイド投与量等について検討が必要である可能性が示唆された。

A. 研究目的

出生前経母体ステロイド投与 (antenatal steroids, 以下 AS) が新生児予後に及ぼす影響について、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、1,500g 未満の早期産児を対象に検討した。また、絨毛膜羊膜炎、small-for-gestational age(SGA)・多胎症例に対する影響について、個別に検討を行った。

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

<短期予後 (NICU 入院中) について>

◆ 1,500g 未満の早期産児への AS の影響 (表 1)

AS 投与群と非投与群で比較検討を行った。AS 投与群において、NICU 入院中の新生児死亡率は有意に減少した (オッズ比 0.632, 95% CI 0.54-0.72, $p < 0.001$)。また、AS 投与群で、脳室内出血 (オッズ比 0.76, 95% CI 0.68-0.84, $p < 0.001$)、未熟児網膜症 (オッズ比 0.74, 95% CI 0.69-0.79, $p < 0.001$) の割合は有意に低かった。NICU 退院時に在宅酸素療法を要する慢性肺疾患の割合は、AS 群で有意に高かった (オッズ比 1.18, 95% CI 1.08-1.30, $p < 0.001$)。RDS は AS 投与による影響は認められなかった (オッズ比 0.99, 95% CI 0.92-1.06, $p = 0.721$)。PVL、壊死性腸炎の発症率についても両群間で有意差は認められなかった。

◆ 絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis: CAM) 症例に対する影響について (表 2)

臨床的 CAM および組織学的 CAM 症例について検討した。新生児死亡率について、臨床的 CAM 症例 (オッズ比 0.46, 95% CI 0.33-0.64, $p < 0.001$)、組織学的 CAM 症例 (オッズ比 0.50, 95% CI 0.37-0.68, $p < 0.001$) いずれにおいても AS 投与群で有意に低下していた。CAM を認めなかった症例のみの検討でも AS 投与により新生児死

亡率は有意に減少していた。新生児瘻瘻 (オッズ比 0.47, 95% CI 0.31-0.73, $p = 0.001$)、脳室内出血 (オッズ比 0.68, 95% CI 0.54-0.86, $p = 0.001$) についても、臨床的 CAM 症例、組織学的 CAM 症例ともに AS 投与により有意に減少した。PVL は、AS 投与により臨床的 CAM において発症率が有意に低下した (オッズ比 0.59, 95% CI 0.38-0.89, $p = 0.01$) が、組織学的 CAM については有意差は認められなかった (オッズ比 0.94, 95% CI 0.74-1.21, $p = 0.64$)。RDS は臨床的 CAM 群では有意差が認められなかった (オッズ比 0.88, 95% CI 0.73-1.06, $p = 0.17$) が、組織学的 CAM 群では有意に減少した (オッズ比 0.72, 95% CI 0.60-0.85, $p < 0.001$)。慢性肺疾患については有意差は認められなかった。また、敗血症、壊死性腸炎の発症率についても有意な変化は認められなかった。

◆ SGA に対する影響について (表 3)

新生児死亡率 (オッズ比 0.73, 95% CI 0.45-1.20, $p = 0.22$)、RDS (オッズ比 1.10, 95% CI 0.84-1.44, $p < 0.48$)、脳室内出血 (オッズ比 0.79, 95% CI 0.51-1.21, $p < 0.22$)、慢性肺疾患 (オッズ比 1.18, 95% CI 0.87-1.62, $p = 0.29$) について、有意な変化は認められなかった。また、敗血症、壊死性腸炎についても有意な変化は認められなかった。

◆ 多胎症例について (表 4)

双胎と品胎以上の症例に分けて検討を行った。新生児死亡率は双胎において有意に低下した (オッズ比 0.73, 95% CI 0.55-0.97, $p < 0.05$) が、品胎以上の症例については有意な変化は認められなかった (オッズ比 1.72, 95% CI 0.70-4.25, $p = 0.24$)。脳室内出血についても、双胎に

において AS 群で有意な低下が認められた (オッズ比 0.56, 95% CI 0.37-0.85, $p < 0.01$) が、品胎以上では有意差は認められなかった (オッズ比 1.13, 95% CI 0.19-6.55, $p = 0.90$)。RDS については、双胎 (オッズ比 1.30, 95% CI 1.11-1.53, $p < 0.001$)、品胎以上 (オッズ比 1.53, 95% CI 1.04-2.24, $p < 0.05$) とともに有意な増加が認められた。

以上より、AS は、CAM 症例に対して新生児死亡率を低下させ、神経学的合併症も減少させた。SGA 症例に対する影響は明らかでなかった。双胎に対しては、新生児死亡、脳室内出血の発症率を低下させたが、RDS は増加した。品胎以上の多胎症例に対する有効性は明らかでなかった。

次に、長期予後 (3 歳) について検討を行った。

<長期予後 (3 歳) について>

3 歳児健診受診者は、3472 人であった。AS 群は 1406 人 (40.5%)、非 AS 群は 2066 人 (59.5%) であった。3 歳までの死亡率は、AS 群で有意に低下していた (オッズ比 0.56, 95% CI 1.04-2.24, $p < 0.05$)。脳性麻痺、発達指数 < 70 の割合、視力障害、聴力障害、神経学的後遺障害については、両群間で差は認められなかった。

◆ 絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis: CAM) 症例について (表 5)

組織学的 CAM 群において、AS 投与群で死亡率は有意に低下していた (オッズ比 0.52, 95% CI 0.32-0.86, $p < 0.01$)。死亡率については、組織学的 CAM のない症例においても、AS 群で有意に低下していた (オッズ比 0.59, 95% CI 1.043-0.82, $p < 0.001$)。脳性麻痺、発達指数 < 70 の割合、視力障害、聴力障害、神経学的後遺障害については、両群間で差は認められなかった。

◆ SGA に対する影響について (表 6)

単変量解析において、死亡率、脳性麻痺の割合、発達指数 < 70 の割合、視覚障害の割合については有意差は認められなかった。聴覚障害については、AS 群で 0% (0 人 / 277 人)、非 AS 群で 1% (5 人 / 502 人) で、AS 群で有意に低くなっていた ($p < 0.05$)。死亡率および神経学的発達障害を検討した結果は有意な変化は認められなかった。次に、多変量解析を行ったところ、有意な変化を認めた項目は認められなかった。

以上より、AS 投与により、CAM 症例では死亡率が有意に低下した。SGA 児では、予後への影響は明らかでなかった。多胎については、現在検討中である。

(表 1) AS による児の短期予後

	オッズ比	p 値	95%CI
新生児死亡	0.63	<0.001	0.54-0.72
RDS	0.99	0.72	0.92-1.06
脳室内出血	0.76	<0.001	0.68-0.84
慢性肺疾患	1.18	<0.001	1.08-1.30
PVL	0.87	0.12	0.73-1.04
NEC	1.15	0.31	0.88-1.52
未熟児網膜症	0.74	<0.001	0.69-0.79

(Sasaki Y, et al.)

(表 2) AS による CAM 症例の児の短期予後

新生児死亡率	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.46	<0.001	0.33-0.64
臨床的 CAM なし	0.61	<0.001	0.50-0.74
組織学的 CAM あり	0.50	<0.001	0.37-0.68
組織学的 CAM なし	0.60	<0.001	0.47-0.78

新生児瘻瘻	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.47	0.001	0.31-0.73

臨床的 CAM なし	0.64	0.001	0.49-0.83
------------	------	-------	-----------

(Kai A, et al.)

(表 5) AS による CAM 症例の 3 歳時予後

脳室内出血	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.68	0.001	0.54-0.86
臨床的 CAM なし	0.77	<0.001	0.68-0.87

死亡率	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.52	0.01	0.32-0.86
臨床的 CAM なし	0.59	0.001	0.43-0.82

PVL	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.59	0.01	0.38-0.89
臨床的 CAM なし	0.94	0.64	0.74-1.21

在宅酸素療法	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.72	0.94	0.49-1.95
臨床的 CAM なし	1.03	0.93	0.51-2.20

(Miyazaki K, et al.)

(表 3) AS による SGA 症例の児の短期予後

	OR	p	95%CI
新生児死亡	0.73	0.22	0.45-1.20
RDS	1.10	0.48	0.84-1.44
脳室内出血	0.79	0.22	0.51-1.21
慢性肺疾患	1.18	0.29	0.87-1.62
敗血症	0.95	0.80	0.59-1.50
NEC	1.04	0.92	0.43-0.48

脳性麻痺	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.90	0.80	0.41-1.99
臨床的 CAM なし	1.07	0.75	0.72-1.59

(Ishikawa H, et al.)

(表 4) AS による多胎症例の児の短期予後

新生児死亡	OR	p	95%CI
双胎	0.73	<0.05	0.55-0.97
品胎	1.61	0.32	0.62-4.16
品胎以上	1.72	0.24	0.70-4.25

DQ<70	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.93	0.93	0.48-1.81
臨床的 CAM なし	0.74	0.12	0.51-1.08

聴覚障害	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	4.00	0.30	0.30-53.39
臨床的 CAM なし	0.47	0.21	0.15-1.53

重症脳室内出血	OR	p	95%CI
多胎全体	0.57	<0.01	0.38-0.85
双胎	0.56	<0.01	0.37-0.85
品胎以上	1.13	0.90	0.19-6.55

視覚障害	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.46	0.77	0.04-5.18
臨床的 CAM なし	0.94	0.91	0.34-2.60

神経発達障害	OR	p	95%CI
臨床的 CAM あり	0.94	0.83	0.54-1.65
臨床的 CAM なし	0.92	0.60	0.67-1.22

(Miyazaki K, et al.)

(表 6) AS による SGA 症例の 3 歳時予後

● 単変量解析

RDS	OR	p	95%CI
多胎全体	1.35	<0.001	1.16-1.56
双胎	1.30	0.001	1.11-1.53
品胎以上	1.53	0.03	1.04-2.24

p	
死亡率	0.81
神経発達障害	0.11

脳性麻痺	0.30
DQ < 70	0.12
聴覚障害	0.357
視覚障害	0.64

p	
死亡率および神経発達障害	0.16

● 多変量解析

	OR	p	95%CI
死亡率	0.69	0.17	0.40-1.17
神経発達障害	1.03	0.90	0.62-1.70
脳性麻痺	1.12	0.82	0.41-2.96
DQ < 70	1.08	0.78	0.63-1.85
聴覚障害	-	0.08	0.00-1.42
視覚障害	1.03	0.99	0.02-36.15
死亡率および 神経発達障害	0.83	0.39	0.54-1.27

(Ishikawa H, et al.)

D. 考察

AS は、新生児死亡率を減少させ、短期的な児の予後を改善させた。今回の検討においては、RDS に対する影響は明らかでなかったが、今後、週数別の検討を行って影響を確認すべきと考えられた。3 歳時の検討においても、死亡率は有意に低下していた。また、神経学的後遺障害には影響せず、神経学的予後を悪化させることなく、死亡率を減少させた。

次に、合併症のある症例として、CAM、SGA、多胎症例について検討を行った。CAM は、ステロイド投与により感染増悪の可能性のある病態であり、新生児予後を改善させない場合には AS の適応を外すことも検討すべき病態と考える。また、SGA については、子宮内環境の悪化

により、胎児自身からのステロイド分泌が亢進していることが指摘されている病態であり、AS 投与の必要性について、議論されている。また、多胎については、現在は単胎と同様のプロトコールで AS 投与が行われているが、予後に対する影響は不明である。以上の理由から、今回 CAM、SGA、多胎を検討項目とした。

CAM については、児の死亡率を有意に減少させ、短期的な神経学的合併症も有意に減少した。壊死性腸炎等の合併症の増悪も認められなかったことより、AS は児の予後改善に有効であると考えられた。

SGA に対しては、今回の結果からは有効性は明らかでなかった。しかし、予後を悪化させたわけではなかった。AS 群において、聴覚障害の発症率が 0 となっており、ステロイド投与が児の聴覚の発達に、何らかの良い影響を与えている可能性が考えられた。

多胎については、双胎において、新生児死亡率、脳室内出血の割合を減少させ、有効であると考えられた。しかし、品胎以上の症例については、有効性は明らかでなかった。多胎の検討では、双胎および品胎以上のいずれにおいても、RDS の割合がむしろ増加するという結果であり、さらなる検討が必要と考えられた。現在、多胎に対しても、単胎症例と同様のプロトコールでステロイド投与が行われているが、投与量等を再検討する必要があるのかもしれない。

E. 結論

34 週未満の絨毛膜羊膜炎症例、双胎に対し、AS は児の予後を改善した。SGA 症例に対しては、有効性は明らかでなかった。品胎以上の症例についても有効性は明らかでなく、投与プロトコールについて見直しが必要である可能性が考えられた。

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

- Association of antenatal corticosteroids and the mode of delivery with the mortality and morbidity of infants weighing less than 1500 g at birth in Japan. Sasaki Y, et al. (*in press*)
- The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. Miyazaki K, et al. Arch Gynecol Obstet. 2013 (*in press*)
- The effects of antenatal corticosteroids on short- and long-term outcomes in small-for-gestational-age infant. Ishikawa H, et al. (*under submission*)
- Annual report of Subcommittee for Examination of Causes of Maternal Death and their Prevention in Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. Masuzaki H, Ikeda T, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(2):336-7.
- Pregnancy-associated Intracranial Hemorrhage: Results of a Survey of Neurosurgical Institutes across Japan. Takahashi JC, Ikeda T, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(2):e65-71.
- Cesarean delivery and perinatal mortality rates in Japan, 2007-2011. Ishikawa K, Ikeda T, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013
- Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. Fukuda K, Ikeda T, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(8):565-70.
- Panel data analysis of cardiotocograph (CTG) data. Horio H, Ikeda T, et al. Stud Health Technol Inform. 2013;192:1041.
- Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increases neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. Ishikane S, Ikeda T, et al. Transplantation. 2013 27;96(8):697-706.
- Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. Katsuragi S, Ikeda T, et al. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(5):452.e1-6.
- Association of CXCR4 chemokine receptor type 4 expression and clinicopathologic features in human vulvar cancer. Shiozaki T, Ikeda T, et al. Int J Gynecol Cancer. 2013 ;23(6):1111-7.
- A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. Tsuji M, Ikeda T, et al. Exp Neurol. 2013;247:218-25.
- Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. Miyoshi T, Ikeda T, et al. Fetal Diagn Ther. 2013;34(1):19-25.

- Transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells protect against ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. Tsuda H, Ikeda T, et al. Cell Transplant. 2013 Apr 2.

Ikeda T, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 ;26(1):71-4.
 - Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. Kondo E, Ikeda T, et al. Arch Gynecol Obstet. 2013 ;288(3):587-93.

2. 学会発表

 - 第65回日本産科婦人科学会学術講演会 「絨毛膜羊膜炎が出生児の短期および3歳時予後に及ぼす影響～日本における1500g未満児約1万例（周産期母子医療センターネットワークデータベース）の分析より」

発表：宮崎顕
 - Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. Habe K, Ikeda T, et al. Int J Hematol. 2013 ;97(3):345-50.

 - 第65回日本産科婦人科学会学術講演会 妊婦に対する出生前ステロイド治療が3歳時予後に及ぼす影響～1,500g未満の単胎早産児5,846例（周産期センターネットワークデータベース）の分析より

発表：村林奈緒
 - Torsion of a hydrosalpinx in a virgin patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: report of a rare condition and its possible etiology. Kondo E, Ikeda T, et al. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 ;26(2):e37-8.

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
 - Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. Miyoshi T, Ikeda T, et al. Circ J. 2013;77(5):1166-70.

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
 - Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. Ohuchi H, Ikeda T, et al. Circ J. 2013;77(2):470-6.

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
 - Immediate newborn outcome and mode of delivery: use of standardized fetal heart rate pattern management. Katsuragi S,

<「周産期医療の質と安全の向上のための研究」全体班会議 平成 26 年 2 月 1 日（於：TKP 大手町カンファレンスセンター）質疑応答>
- Q. CAM 症例は海外の文献でも AS により予後は改善していると報告されているか。
- A. 改善していると報告されているものが多い。

Q. CAM の重症度による予後の違いはどうか。

A. 現在のデータでは検討できていない。

Q. CAM 症例に対し AS が効果がある理由は何が考えられるか。

A. 不明。(サイトカインを抑制させる作用等が影響しているのでは、とご指摘いただいた。)

Q. SGA に対する効果は確認されなかったという結果であったが、週数別に検討した場合にはどうか。

A. 今回検討は行えていないが、週数がより早期の症例に対しては、有効性が確認される可能性が考えられる。

→今回の結果から推奨されない、と結論するのは不適切。効果は不明とすべき。

(他班の検討結果において、より早期の週数でステロイドの有効性が高いという結果も発表された。)

Q. SGA 症例の検討において、AS 群で聴覚障害の発症率が 0 となっている。AS が聴覚に良い影響を与えているのか。

A. 解析の結果発症が 0 であったことが分かっているだけで、理由は分からない。今後の研究課題とする。

Q. 多胎で早産に至った原因は何であったか。

A. 原因は検討できておらず、今回の検討結果

は原因別に検討したものではない。

Q. 多胎で CAM がある症例は、どのように分類して検討したか。

A. CAM 症例の検討は単胎のみの検討となっている。多胎の検討においては、多変量解析の交絡因子に CAM も入っている。

Q. 多胎の検討は、膜性(一絨毛膜二羊膜、二絨毛膜二羊膜など)で分類してあるか。

A. 行っていない。膜性に関係なく、多胎全体として検討した。

Q. 耐糖能異常合併妊娠に対するステロイド投与に対する対応についてのコメントはあるか。

A. 血糖コントロールは悪化すると考えられるため、必要に応じてインスリンによる積極的な血糖コントロールを行うべきである。

(適切に管理すれば、AS による血糖変動は 3 日間でおさまるとのコメントを頂いた。)

その他、コメントとして、

- ・週数別、背景別に解析を行った方が良い。
 - ・AS は RDS を減らさないという結果であったが、これは本来の AS の目的を覆すものになってしまうが・・・。
- をいただいた。

来年度の研究課題として、班に持ち帰り検討予定である。

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

超早産児の在胎週数別の疾患頻度と死亡に関する研究

研究分担者 細野 茂春 日本大学医学部准教授

研究要旨

目的：2003 年から新生児臨床研究ネットワーク（Neonatal Research Network：NRN）のデータベース登録が始まり総合周産期母子医療センターを中心に極低出生体重児が登録されている。今回、NRN のデータベースを使用して i)在胎週数が新生児疾患の頻度に及ぼす影響、ii)新生児疾患が生命予後に与える影響、について検討した。また母体ステロイドが新生児合併症の頻度に及ぼす影響についても検討した。

対象：極低出生体重児データベースに登録された胎盤血輸血が調査項目に加わった 2007 年から 2011 年の 5 年間に出生し在胎 24 週以上 28 週未満の児で大奇形および染色体異常症を伴った児を除外した 8,612 名を対象とした。

結果：在胎 24 週から 27 週児の生存率は 90.9%で在胎 24 週では 83.6%から 27 週で 95.1%と在胎週数が増加するにつれて統計学的に有意に生存率は改善している ($p<0.001$)。合併症に関しては脳室周囲白質軟化症以外の疾患頻度は在胎週数が増加するにつれて低下していた。生存に関わる因子は母体ステロイドにより死亡率は統計学的に低下している。呼吸窮迫症候群の有無によって生存率に差は無かった。air leak、頭蓋内出血、壊死性腸炎、特発性腸穿孔、敗血症の頻度は死亡群に有意に高かった。ステロイド投与は全体で 51.5%であった。24-27 週全体では有意に生存群で母体ステロイドの使用頻度が高かった。週数別では在胎 24 週児の生存に有意に寄与していた。呼吸窮迫症候群の発症率に関してステロイド投与は全体では有意に低下が見られた。週数別の検討では在胎 27 週では統計学的に有意に呼吸窮迫症候群の発症率が低かった。また頭蓋内出血の頻度ではステロイド投与で低下が見られたが壊死性腸炎、特発性腸穿孔では発症率が高かった。感染症の頻度には差が無かった

考案：早産は種々の原因で生じるが生存率の視点から見ると可能な限り妊娠の延長を測る必要があるが、長期予後との観点から再検討する必要がある。早産が予想された場合 24 週以降積極的にステロイドを投与する事により生存率の上昇のみならず呼吸窮迫症候群、頭蓋内出血の頻度の低下に寄与していた。感染症の頻度も増加しないことから早産が予想される際、現在は産婦人科診療ガイドライン産科編 2011 に投与の推奨が記載されたことから、投与率の増加に伴い、さらなる生存率の増加につながる事が期待される。

A. 研究目的

1970 年代に新生児医療に人工換気療法が導入され、1987 年に呼吸窮迫症候群に対する人工サーファクタントが世界に先駆けて市販さ

れ、我が国の超低出生体重児の生存率は着実に改善が見られている。その後も母体ステロイド投与の導入が行われ始めているが、各疾患それぞれに対する母体ステロイドの効果について

は我が国での大規模データでの検討は少ない。今回、在胎 24 週以上で出生した超早産児において週数毎の生存率と合併症の頻度およびステロイド投与の効果について検討した。

B. 研究方法

新生児臨床研究ネットワーク (Neonatal Research Network : NRN) の極低出生体重児のデータベースを利用して 2007 年から 2011 年の 5 年間に出生し、在胎 24 週以上で出生した超早産児の内大奇形及び染色体異常症を伴った児を除外した 8612 例を対象とした。週数毎の生存率および合併症の頻度の有意差の検定は多群間の χ^2 検定で、生存・死亡の有無および母体ステロイド投与の有無での各疾患の頻度は 2 群間の χ^2 検定を行った。有意差は $p < 0.05$ とした。統計的検定には IBM SPSS Statistics Ver20 で行った。

データは NRN から匿名化されたデータをエクセルファイルで提供された。

C. 研究結果

2007 年から 2011 年にデータベースに登録された児で在胎 24 週 0 日から 27 週 6 日で出生し大奇形および染色体異常症を除外した 8612 名を対象とした。

在胎週数別の内訳は在胎 24 週、25 週、26 週、27 週でそれぞれ 1320 人 (20.0%)、1488 人 (22.5%)、1797 人 (27.2%)、2607 人 (30.4%) であった。

生存率は全体で 90.9% であった。在胎 24 週で生存率は 83.6% から在胎 27 週で 95.1% と有意に週数が増加するにつれて改善が見られた ($p < 0.01$)。疾患別に見ると早期合併症では脳室周囲白質軟化症以外の疾患はいずれも週数が増加するにつれて有意に頻度の減少が見られた (表 1, 2)。

表 1 在胎週数別疾患頻度 (早期合併症)

項目 \ GA	24-27	24	25	26	27
生存率	90.9	83.6	88.6	93.4	95.1
RDS	73.8	76.3	73.4	75.2	70.5
Air leak	3.6	5.9	4.2	3.6	1.9
PDA	54.2	60.8	38.6	53.1	47.3
IVH	21.8	34.2	28.4	17.6	14.1
IVH>=III	7.5	12.6	9.2	5.8	4.5
PVL	4.4	3.5	4.6	4.2	5.0
NEC	3	4.6	4.1	2.6	1.5
SLIP	4.2	7.2	4.1	3.1	3.3
Sepsis	12.9	18.9	14.4	11.5	9

GA: 在胎週数、RDS: 呼吸窮迫症候群、PDA: 動脈管開存症、IVH: 頭蓋内出血、PVL 脳室周囲白質軟化症、NEC: 壊死性腸炎、SLIP: 特発性小腸穿孔、

表 2 週数別疾患頻度の統計学的検定結果

項目	P 値
生存率	<0.01
RDS	<0.01
Air leak	<0.01
PDA	<0.01
IVH	<0.01
IVH>=III	<0.01
PVL	0.19
NEC	<0.01
SLIP	<0.01
Sepsis	<0.01

一方、慢性期の合併症についても各疾患で在胎週数が進むにつれて発症頻度は統計学的に有意に減少していた (表 3, 4)。

表 3 在胎週数別疾患頻度（慢性期期合併症）

項目\GA	24-17	24	25	26	27
LCD	15.5	21.2	17.6	14.3	11.1
CLD(28日)	63.4	72.7	69.9	65.6	50.7
CLD(36週)	33.0	43.6	38.0	32.1	23.1
ROP>=III	36.6	48.1	43.1	34.7	25.9

LCD:晩期循環不全 CLD:慢性肺疾患、ROP:未熟児網膜症

表 4 数別疾患頻度の統計学的検定結果

項目	P 値
LCD	<0.01
CLD(28日)	<0.01
CLD(36週)	<0.01
ROP>=III	<0.01

生存群と死亡群 2 群間の検討では母体ステロイド投与で有意に死亡率の低下が見られた。呼吸窮迫症候群は両群で統計学的な有意差は見られなかった。動脈管開存症は生存群でそれ以外の疾患はすべて死亡群で有意に合併頻度が高かった（表 5）。

表 5 生存群と死亡群での合併症頻度

項目	生存	死亡	95%C.I.	O.R.
男児	54.1	54.6	0.83 to 1.16	
Steroid	52.2	44.2	1.09 to 1.51	1.38
RDS	73.5	74.8	0.93 to 1.03	
Air leak	2.8	10.9	0.18 to 0.32	0.24
PDA	54.8	47.4	1.14 to 1.60	1.35
IVH	19.9	40.4	0.31 to 0.44	0.37
IVH>=III	5.4	27.6	0.12 to 0.18	0.15
NEC	1.9	13.7	0.09 to 0.17	0.12
SLIP	3.4	11.8	0.20 to 0.35	0.27
Sepsis	10.7	63.6	0.19 to 0.27	0.22

95% C. I. : 95%信頼区間、O. R. : オッズ比

母体ステロイド投与は在胎 24 週から 27 週全体で 51.4%であり、在胎週数別では 24 週、25 週、26 週、27 週それぞれ 49.2%、52.2%、53.5%、50.5%で週数別で投与率に統計学的有意差は見られなかった。ステロイド投与により 24-27 週全体での死亡率の低下が見られた。在胎週数別では 24 週で有意に死亡率の低下が見られた。母体ステロイド投与では死亡率を約 40%低下することが示された（ $p < 0.001$ 、95% C. I. 0.44-0.80）（表 6）。

表 6 在胎週数別ステロイドの生存に対する効果

GA	有り	無し	95%C.I.	O.R.
24 週	12.9	20.1	0.44 to 0.80	0.59
25 週	10.3	13	0.56 to 1.06	0.77
26 週	5.6	7.9	0.47 to 1.00	0.69
27 週	4.8	5.1	0.61 to 1.40	0.93

ステロイド投与で呼吸窮迫症候群、頭蓋内出血の頻度の低下が見られたが動脈管開存症、早発型感染症の発症には有意差はなかった。しかし消化管疾患である壊死性腸炎および特発性小腸穿孔はステロイド投与群で有意に高かった（表 7）。

表 7 母体ステロイド投与の有無による合併症頻度

項目	有り	無し	95%C.I.	O.R.
RDS	72.9	76.1	0.78 to 0.97	0.86
PDA	55.2	53.9	0.97 to 1.18	1.07
IVH	18.9	25.5	0.61 to 0.77	0.69
IVH>=III	6	9.1	0.53 to 0.78	0.65
NEC	3.7	2.3	1.20 to 2.16	1.61
SLIP	4.8	3.6	1.05 to 1.72	1.35
Sepsis	12.4	13.6	0.78 to 1.05	0.9

E. 結論

新生児の予後改善のためには従来 of 報告と同様、妊娠週数の延長が重要であるが早産の原因はまだ産科学的に十分解明されておらず、切迫早産の病態には絨毛膜羊膜炎が関与していることも多く妊娠の継続の判断に苦慮することも多い。今回の検討でも母体ステロイド投与は児の生存率向上に対して有意に寄与しており出生後の早発型敗血症の頻度の増加は見られなかった。2007 年から 2011 年までのデータでは母体ステロイド投与率は 51.4%に過ぎず、投与率の上げることによりさらなる予後改善につながることを期待できる。産婦人科診療ガイドライン産科編 2011 にも母体ステロイドが推奨されたことから投与率向上が期待され、投与率が 75%前後となった際に再検討が必要と考える。近年の周産期医療の新たな介入は胎盤血輸血と母体ステロイド投与であり現在進行中の介入研究での成果が期待される。

F. 健康危険情報

(代表者のみ)

G. 研究発表

1. 論文発表

i Ghavam S, Batra D, Mercer J, Kugelman A, Hosono S, Rabe H, Kirpalani H. Effects of Placental Transfusion in Extremely Low Birth Weight Infants: Meta-analysis of Long and Short term outcomes. *Transfusion*. (In press)

2. 学会発表

i. Hosono S. Umbilical cord milking in extremely low birth weight infants* Result of RCT in Japan. 3rd Neonatal Resuscitation Research Workshop. Maryland USA 2013. 4.

ii Hosono S. Placental transfusion; New strategy of neonatal resuscitation Up dated. China-US (Xiaoxiang) Summit of Pediatrics. Changsha China 2013. 6

iii. 細野茂春, 他. 超早産児の臍帯血内残存血液量に関する検討. 第58回日本未熟児新生児学会. 金沢, 2014. 11

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ghavam S, Batra D, Mercer J, Kugelman A, Hosono S, Rabe H, Kirpalani H.	Effects of Placental Transfusion in Extremely Low Birth Weight Infants: Meta-analysis of Long and Short term outcomes.	Transfusion.			In press
細野茂春	新生児臨床研究ネットワークによる多施設ランダム化比較試験 超早産児での臍帯ミルクングによる赤血球輸血回避	周産期医学	43巻5号	611-614	2013

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

周産期医療の質と安全の向上のための研究における

統計解析課題の検討に関する研究

研究分担者 米本直裕 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究協力者 神垣有美 国立精神・神経医療研究センター 研究生

研究要旨

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究（クラスターランダム化試験）の実施期間中における統計解析課題についての検討を行った。試験期間中の安全性評価に必要なモニタリングレポート作成のため、児背景、児の院内情報の集計を行った。一部にデータ入力遅れの問題が明らかになった。また、サンプルサイズの再検討を行い、計 2800 例が必要であることが明らかになった。

A. 研究目的

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究（クラスターランダム化試験）の実施期間中における統計解析課題についての検討を行う。

サンプルサイズの再検討を行った。施設内相関の検討では関連文献の文献検索、NRN データベース（2003–2008 年）の解析を行った。NRN データベースのデータには、予後データのフォローアップ率が高くないこと、本研究と施設が同一ではないこと、の限界がある。

B. 研究方法

1) データモニタリング

試験期間中の安全性評価に必要なモニタリングレポート作成のため、児背景（性別、週数、出生体重）、児の院内情報（院内死亡、脳室内出血、壊死性腸炎、慢性肺疾患、敗血症）の集計を行った。院内情報については、参考情報として、本研究のベースラインデータ（介入前；2007–2009 年）、NRN データベース（2010–2011 年）を算出した。

2) サンプルサイズの再検討

試験計画時からの参加施設数の拡大（40 施設）、試験登録開始からの症例登録数の推移、施設内相関（級内相関係数 ICC: Intraclass-correlation co-efficient)の検討を加味し、

（倫理面への配慮）

臨床研究及び疫学研究に関する倫理指針を遵守し、使用したデータは中央、施設の倫理委員会で承認済みである。解析は匿名化されたデータで行い、セキュリティに留意した環境で作業を行う。

C. 研究結果

モニタリングレポートのための集計結果を算出（表 1-1、1-2）し、対象児背景の均一性、試験進捗の安全性に問題がないことを確認した。ただし、一部の施設においてデータ入力の遅れの問題が明らかになり、研究班事務局からフィードバックが行われた。

サンプルサイズの再検討の結果、2800 例が必要であることが明らかになった。2013 年 2 月末までの登録で集積が可能である。施設内相関の検討では、検索された先行研究（図 2）では、研究によって ICC にばらつきがあったが、事前計画の範囲内であった。NRN データベースの解析では ICC は先行研究に近い結果であり、計画の妥当性が確認された。

D. 考察

モニタリングレポートによって試験進捗が順調に行われていること、データ入力に課題があることが明らかになった。外部評価であるデータ安全性評価委員会からも同様のコメントをいただいた。データ入力に関しては、事務局から各施設にフィードバックが行われ、改善の要請が行われている。最終データ固定にむけて、データの欠損や不明を改善するため、事務局において、定期的にデータチェックが行われている。

サンプルサイズの再検討では、最終的な症例数が確定し、最終登録の期限（2013 年 2 月）

が確認され、計画書の改訂が行われた。

E. 結論

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究（クラスターランダム化試験）の実施期間中における統計解析課題についての検討を行った。試験進捗の妥当性を確認し、必要な変更を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1
登録対象児の背景(群別の集計) n=1936
2012年2月から2013年7月まで

		介入群 n=939 (%)	対照群 n=997 (%)
性別	男	471 (50.2)	498 (50.0)
	女	460 (49.0)	495 (49.6)
	不明	0 (0)	1 (0.1)
	無回答	8 (0.8)	3 (0.3)
週数	22-26	228 (24.3)	251 (25.2)
	27以上	710 (75.6)	745 (74.7)
	無回答	1 (0.1)	1 (0.1)
出生体重	400-1000g	411 (43.8)	415 (41.6)
	1001-1500g	528 (56.2)	582 (58.4)
	無回答	0 (0)	0 (0)

表1-2

院内死亡および重篤な疾患の発生割合N,(%)INTACT開始前後、NRNデータとの比較
*報告がされているもののみ

	INTACT研究* 介入後 n=1936 (%) 2012年2月から 2013年7月まで	INTACT研究 介入前 n=5433 (%) 2007年から 2009年まで	NRNデータベース n=10233 (%) 2010年から 2011年まで
院内死亡	67 (3.5)	491 (9)	720 (7)
脳室内出血	181 (9.4)	764 (14.1)	1281 (12.5)
壊死性腸炎	18 (0.9)	139 (2.6)	155 (1.5)
慢性肺疾患	564 (29.1)	1781(32.8)	3394 (33.2)
敗血症	123 (6.4)	463 (8.5)	807 (7.9)

表2

- Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC. Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. <i>BMJ</i> . 2004 Oct 30;329(7473):1004.
- Roudsari B, Fowler R, Nathens A. Intraclass correlation coefficient in multicenter childhood trauma studies. <i>Injury Prevention</i> 2007; 13(5):344-7.
- Pagel C, Prost A, Lewycka S, Das S, Colbourne T, Mahapatra R, Azad K, Costello A, Osrin D. Intraclass correlation coefficients and coefficient of variation for perinatal outcomes from five cluster-randomised controlled trials in low and middle-income countries: results and methodological implications. <i>Trials</i> 2011; 12:151.

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

介入児の予後評価に関する研究
研究分担者 河野 由美 自治医科大学小児科学 准教授

研究要旨 周産期医療質向上のための介入プログラムの評価項目である「障害なき生存」が、すべての研究対象の極低出生体重児において正確に評価されるよう、フォローアップ体制の構築をすすめ、修正 1 歳 6 か月での評価を開始した。評価の統一化ために Q&A 集を作成し、発達評価に関わる心理士向け研修会を開催した。フォローアップ率の向上のために、対象の脱落予防のアラートメールシステム、脱落例の予後把握を目的とした電話・メール・郵送による予後調査のためのインタビューガイドを作成した。また、本研究の発達評価結果を海外の研究結果と比較できるよう、新版 K 式発達検査の発達指数と Bayley III 検査との関連研究を多施設共同で実施した。

研究協力者

渡辺とよ子 都立墨東病院 副院長
田中恭子 順天堂大学小児科 准教授
平澤恭子 東京女子医科大学 准教授
石井のぞみ 愛育病院母子保健科 医長
平野慎也 大阪府母子保健総合医療センター
副部長
米本直裕 国立精神神経医療センター生物統計解析室 室長

A. 研究目的

周産期医療質向上のための介入プログラム（以下 INTACT 介入）の主要評価項目である 3 歳での「障害なき生存」および副次評価項目である 1 歳 6 か月での「障害なき生存」が、すべての研究対象の極低出生体重児において正しく評価され、その結果を国内外に発信できるフォローアップ体制を構築することを目的とした。

B. 研究方法

1) 修正 1 歳 6 か月の予後評価

修正年齢 1 歳 6 か月～2 歳未満での成長・発達評価のための評価シートの配布し、平成 25 年 9 月から開始する。

2) 評価プロトコールの周知

統一した予後評価のため、医師向け Q&A 集を作成、発達評価に関わる心理士向け研修会を開催する。

3) 対象の脱落予防と脱落への対応

脱落予防のためのメール等もちいたフォローアップのシステム化と脱落例への対応を検討する。

4) 新版 K 式発達検査の妥当性の検証

発達評価に用いる新版 K 式検査の発達指数と広く国際的に用いられる Bayley III 検査との関連を検討する。

（倫理面への配慮）

新版 K 式発達検査の関連研究については、自治医科大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。研究対象の保護者に研究説明を行い書面での同意を得た後実施した。