

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。新生児痙攣 (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差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

新生児麻痺	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.)

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

(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
三胎	1.61	0.32	0.62-4.16
三胎以上	1.72	0.24	0.70-4.25

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

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

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
三胎以上	1.13	0.90	0.19-6.55

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
三胎以上	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がある病態であり、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 CXC 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
 - 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
- 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. （発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
- 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. H . 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）
- 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. 1. 特許取得 なし。
- 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. 2. 実用新案登録 なし。
- Immediate newborn outcome and mode of delivery: use of standardized fetal heart rate pattern management. Katsuragi S, 3. その他 <「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。

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
準備中					