

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ことを期待される。

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 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 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による赤血球輸血回避	周産期医学	43巻5号	611-614	2013