

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： 34 週未満の早産に対する出生前母体ステロイド投与の有効性は確立されているが、絨毛膜羊膜炎、small-for-gestational age(SGA)・多胎症例についての有効性は確立されておらず、当研究班において検討を行った。この結果、絨毛膜羊膜炎・双胎に対しては有効であると考えられた。しかし、SGA 症例に対しての有効性は示されず、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は検討が必要であると考えられた。

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。

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

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。

（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

< SGA 症例について >

- ◆ データベースに登録された 10,394 人のうち、多胎・34 週以上、週数不明、大奇形、新生児搬送症例を除いた SGA 症例を対象とした。NICU 退院時を短期予後とし、1,929 人が対象となった。長期予後は 3 歳時点とし、949 人が対象となった。
- ◆ 短期予後について
AS 投与群は 719 人、AS 非投与群は 1,210 人であった。母体背景として、前期破水の割合(AS(+)群 vs AS(-)群: 17.2% vs 9.8%, $p < 0.0001$)および帝王切開率(AS(+)群 vs AS(-)群: 91.9% vs 87.4%, $p < 0.0018$)は AS 投与群で有意に高かった。分娩週数は AS 群で有意に早く(AS(+)群 vs AS(-)群: 29.1 ± 2.6 週 vs 29.7 ± 2.7 週, $p < 0.0001$) 出生時体重は AS 群で有意に軽かった(AS(+)群 vs AS(-)群: 886 ± 298 g vs 959 ± 313 g, $p < 0.0001$)。多変量解析を行った結果、新生児死亡率(Odds ratio 0.73, $p = 0.22$)、RDS(Odds ratio 1.10, $p = 0.48$)、脳出血(Odds ratio 0.79, $p = 0.28$)、慢性肺疾患(Odds ratio 1.18, $p = 0.29$)、敗血症(Odds ratio 0.95, $p = 0.84$)であり、AS による有意な変化は認められなかった。
- ◆ 3 歳児予後について
AS 投与群は 344 人、非投与群は 665 人であった。母体背景について、母体年齢、糖尿病の割合、NRFS の割合、帝王切開率は両群間で差は認められなかった。前期破水

は AS 群で有意に多く(AS(+)群 vs AS(-)群: 19.5% vs 9.1%, $p < 0.0001$) 分娩週数は AS 群で有意に早く(AS(+)群 vs AS(-)群: 28.7 ± 2.7 週 vs 29.2 ± 2.8 週, $p < 0.0025$) 出生時体重は AS 群で有意に軽かった(AS(+)群 vs AS(-)群: 829 ± 294 g vs 900 ± 320 g, $p < 0.0005$)。多変量解析の結果、死亡率(Odds ratio 0.69, $p = 0.17$)、神経発達障害(Odds ratio 1.03, $p = 0.90$)、脳性麻痺(Odds ratio 1.12, $p = 0.82$)、DQ<70(Odds ratio 1.08, $p = 0.78$)、聴覚障害(Odds ratio -, $p = 0.08$)、視覚障害(Odds ratio 1.03, $p = 0.99$)、死亡率および神経発達障害(Odds ratio 0.83, $p = 0.39$)であり、両群間で有意差は認められなかった。

以上より、FGR 児に対する AS については、

1. FGR 児に対する AS の有用性は確立していないと認識する。
2. FGR 胎児に、早産の可能性がある場合の AS は、症例ごとに検討する。

となった。

< 絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis: CAM)症例について >

本邦における妊娠 22 週から 34 週未満の組織学的絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡率 0.50 (95% CI 0.38-0.68)、新生児痙攣 0.65 (95% CI 0.44-0.95)、IVH 0.72 (95% CI 0.58-0.89)、RDS 0.72 (95% CI 0.60-0.85)、新生児敗血症 0.72 (95% CI 0.56-0.93)であった。

1. 妊娠 22 週以降 32 週未満早産が 1 週間以内に予想される絨毛膜羊膜炎が疑われる切迫早産例にはベタメサゾン 12 mg を 24 時間ごと、計 2 回、筋肉注射する。

2. 臨床的絨毛膜羊膜炎と診断した切迫早産例に対する出生前ステロイド投与を推奨するだけの根拠は見つけることができなかった。

<多胎症例について>

日本のNRNのデータベースの後方視的な解析からは、RDSを減少させる効果は認められないものの、NICU入院中死亡RR0.73(95%CI 0.55-0.97)、重症脳室内出血RR0.57(95%CI 0.38-0.85)を有意に減少させることが分かった。

また、長期予後に関しても多胎の3歳での死亡RR0.69(95%CI 0.52-0.91)を有意に減少させ、脳性麻痺や精神発達遅滞などの生存した時の後遺症を増やすこともないことが分かった。

母体ステロイド投与は胎児数が増えるほどその効果は減弱する傾向があり、多胎に対しての効果は単胎に対しての効果よりも弱いことが分かった。

妊娠22週以降32週未満早産が1週間以内に予想される多胎切迫早産妊婦には、ベタメサゾン12mgを24時間ごと、計2回、筋肉注射する。

D . 考察

SGAについてはASの有意な有効性は示されなかったが、予後を悪化させる結果も得られなかった。現時点では、AS投与については、個々の症例について検討するのが適切と考える。CAM症例については、ASは有効であるという結果であった。我が国のAS施行率は欧米に比し、かなり低いことが知られる。CAM症例に対して投与を躊躇することも、AS施行率を引き下げている要因と考えられ、今回の結果を踏まえ、

AS投与率を上昇させる啓蒙も行っていくべきであると考えた。多胎については、胎児数が増えるほど効果が減弱すると考えられたが、現時点では効果を否定する根拠はなく、多胎症例に対してAS投与を行うのが適切と考えられた。

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。投与率を増加させる啓蒙が必要であると考えられた。SGA症例に対しては、有効性は明らかでなかったが、否定する結果も得られなかった。AS投与については、個々の症例について検討する必要があると考えられた。品胎以上の症例については、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)特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan. Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Jan 8;1-7.

- 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. Neonatology. 2014;106(2):81-6.
 - The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. Miyazaki K, et al. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289: 1185-90.
 - The effects of antenatal corticosteroids on short- and long-term outcomes in small-for-gestational-age infant. Ishikawa H, et al. (*under submission*)
 - Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography. Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan 22.
 - 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
 - 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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Immediate newborn outcome and mode of delivery: use of standardized fetal heart rate pattern management. Katsuragi S, Ikeda T, et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 ;26(1):71-4.
- 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会ワークショップ5「ステロイドホルモンの使用と長期予後」
「妊婦に対する出生前ステロイド治療と児の予後」発表：村林奈緒
 - 第66回日本産科婦人科学会学術集会
「絨毛膜羊膜炎合併妊婦に対する出生前ステロイド治療と3歳児予後～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66回日本産科婦人科学会学術集会
「出生前経母体ステロイド投与のSGA児における長期予後への効果 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長期予後調査による解析結果」発表：石川浩史
- （発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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。

2. 学会発表

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
宮崎顕	Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan.	J Matern Fetal Neonatal Med	8	1-7	2015
佐々木禎仁	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.	Neonatology	106	81-86	2014
宮崎顕	The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis.	Arch Gynecol Obstet.	259	1185-1190	2014