

学位論文題名

Relation between Perinatal Factors and Outcome of Very Low Birth Weight Infants

(極低出生体重児の周産期因子と予後との関連)

学位論文内容の要旨

I. 緒言

近年、周産期医療の進歩により極低出生体重児の出生数は漸増し生存率も向上した。しかし、未熟性の高い児において出生前および周産期における諸因子が出生児の予後に与える影響は大きい。周産期管理とくに分娩様式が児に与える影響に関しては統一した見解をいまだ得ていない。

本研究では、各種周産期因子と児の予後との関連について後方視的に検討し、極低出生体重児の予後に関わる因子を明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

対象は、早産の周産期管理が統一されている二施設、すなわち北海道大学医学部附属病院(1984年1月～1993年12月)で分娩となった極低出生体重児113例、および市立札幌病院(1987年1月～1993年12月)で分娩となった極低出生体重児192例の計305例のうち大奇形(8例)と多胎(69例)を除いた単胎228例である。

周産期因子として、母体年齢、経産数、産科・妊娠合併症の有無、在胎週数、出生体重、胎位、性別、前期破水(PROM)の有無、分娩様式決定時の子宮口開大度、分娩前母体白血球数およびCRP値、*tocolytic agent* (β_2 -stimulant+ $MgSO_4$)投与の有無、*fetal distress*の有無、分娩様式、*Apgar score* (APS) 1分値・5分値、臍帯動脈血pH値、呼吸窮迫症候群(RDS)の有無、人工換気の有無、脳室内出血(IVH)の有無などの20項目を検討対象とした。新生児頭蓋内病変の有無は出生後早期からスクリーニングとして新生児専門医が頭部超音波断層法を施行し、経時的变化を追うことで診断した。児の予後は、新生児死亡および乳児死亡の有無、*major handicap* [脳性麻痺(CP)、てんかん(Epi)、精神発達遅延(MR)、失明、重症呼吸器障害]の有無により判定した。MRの診断に際しては一定の観察期間が必要であり、1991年12月以前に出生した児をMR評価可能な症例(147例)とした。

以上の項目を(1)新生児死亡および乳児死亡と周産期因子、(2)神経学的後障害と周産期因子、(3)分娩様式と児の予後、(4)妊娠中毒症および*small for date* (SFD)と児の予後との関連の4つの観点から検討した。

統計学的処理には、*t*検定およびFisher's exact test (two tail), stepwise logistic regression 解析を用いた。

III. 結果

(1) 新生児死亡および乳児死亡と周産期因子

228例のうち新生児死亡および乳児死亡は13例(5.7%)あり、6例は早期新生児死亡であった。早期新生児死亡の原因として、気胸(2例)、重症仮死(2例)、敗血症(1例)、循環不全(1例)を認めた。後期新生児期以降の死亡原因としては、肺炎(1例)および壊死性腸炎(2例)に続発した敗血症や、重症

Wilson-Mikity症候群（3例）および慢性肺疾患（1例）による呼吸不全が認められた。

周産期因子の直接的影響が反映されやすいと考えられる早期新生児死亡群（6例）では、他の群（222例）に比較して低出生体重（ $p<0.01$ ）、胎位異常（ $p<0.05$ ）、APS（1分、5分）低値（ $p<0.005$ 、 $p<0.005$ ）、臍帯動脈血pH低値（ $p<0.05$ ）、RDS（ $p<0.05$ ）が有意に高率に認められた。

（2）神経学的後障害（CP/MR）と周産期因子

Major-handicapは19例（8.3%）あり、その内訳としてCP12例、MR5例、未熟網膜症による失明2例であった。また、1991年12月以前に出生したMR評価可能群147例中でのCP/MR発症は12例（8.2%）であった。CP/MRの発症には、SFD、distressの有無、分娩様式との間に関連を認めなかったが、胎位異常（ $p<0.01$ ）、 β_2 -stimulant+MgSO₄の投与（ $p<0.05$ ）が有意に高率に観察され、臍帯動脈血pH値（ $p<0.05$ ）が有意に低値であった。これらの3因子はstepwise logistic regression 解析にて有意な要因として選択された。

（3）分娩様式と児の予後

分娩様式と児の予後（新生児死亡および乳児死亡、major-handicap）との関係を明らかにするために、合併症症例ならびに、横位および足位の症例を除いて、頭位経陰（38例）、頭位帝切（47例）、殿位経陰（8例）、殿位帝切（20例）の4群を比較した。児の予後は、頭位経陰が最も良好（2.6%）であり、殿位経陰が最も不良（37.5%）であった。殿位（経陰および帝切）は、頭位（経陰および帝切）に比べ有意（ $p<0.05$ ）に予後が不良であった。

合併症のない胎位異常（殿位、横位、足位）の帝切症例（33例）のうち予後が不良な症例は6例（18.2%）あり、この6例中5例は帝切時の子宮口開大が4cm以上であった。また、帝切時の子宮口開大が4cm未満の群（17例）で予後不良例は1例（5.9%）であったが、4cm以上の群（16例）での予後不良例は5例（31.3%）であった（ $p=0.085$ ）。

（4）妊娠中毒症およびSFDと児の予後

産科・妊娠合併症のないAFD群（128例）と比較し、妊娠中毒症群（40例）の臍帯動脈血pH値（ $p<0.01$ ）は有意に低値であった。しかしながら、児の予後には差を認めなかった。また、SFD群（45例）においても上記AFD群（128例）に比べて有意（ $p<0.01$ ）に臍帯動脈血pH値が低値であったが、児の予後に差を認めなかった。

IV. 考 察

極低出生体重児の経陰分娩では、帝切分娩よりも陣痛による児へのストレスや産道通過時の児頭および臍帯などへの圧迫のため、新生児仮死や頭蓋内出血の危険が高くなると従来考えられてきた。一方、帝切分娩では、子宮下節の伸展が不良であり下部横切開が難しく、加えて筋層が厚く伸展不良のために娩出時の児の絞扼による児損傷の問題や、娩出手技が容易でないために娩出時間が遷延し胎児仮死に曝されやすいといった問題が介在する。従って、分娩様式の選択を含めて極低出生体重児の周産期管理には様々な問題点が存在する。

本研究では、後方視的検討により、以下のことが判明した。

1) 早期新生児死亡群において出生体重がより低値を示し、胎位異常、APS低値、臍帯動脈血pH低値、RDSが有意に高率に認められた。

2) CP/MRの発症と分娩様式の間には関連は認められず、胎位異常、 β_2 -stimulant+MgSO₄の投与、臍帯動脈血pH低値がCP/MR発症群に有意に高率であった。

3) 分娩様式にかかわらず、殿位は頭位に比較して有意に予後が不良であった。横位や足位を含む胎位異常の帝切例においては、予後不良の因子として帝切時の子宮口開大度との関連が示唆された。

4) 妊娠中毒症やSFDは予後不良因子ではなかった。

これらのことから、周産期管理の上で重要な分娩様式の選択に関しては、経陰分娩が新生児死亡・乳児死亡およびCP/MR発症のリスク因子とはなりえず、十分に頸管が熟化開大している場合には、経陰分娩自体が児に与える侵襲は大きくないことがはじめて推察された。

一方、胎位異常の場合、分娩様式にかかわらず殿位は頭位に比較して有意に予後が不良であった。極低

出生体重児では、胎位異常自体が予後不良の因子である可能性がはじめて示唆された。横位や足位を含む胎位異常の帝王切開例においては、予後不良の因子として子宮口開大度との関連が示唆された。胎位異常では子宮口の開大が進行した場合に児の躯幹や臍帯が胎胞内や頸管内に下降・脱出しやすく容易に圧迫をうけ、急性の胎児仮死や新生児仮死が発症しやすいことが影響していると推察された。よって、胎位異常の分娩で帝王切開を選択する場合には、子宮口の開大が進行する前に帝王切開を施行することが、児の良好な予後を期待する上で重要であると考えられた。

β_2 -stimulant+ MgSO_4 の投与がCP/MRの要因として選択されたが、切迫早産症例において β_2 -stimulant単独投与群（102例）と比較して、CP/MRの発症は MgSO_4 併用投与群（75例）に有意（ $p<0.05$ ）に高率であった。在胎週数は MgSO_4 併用投与群で有意（ $p<0.01$ ）に低値であり、 MgSO_4 自体の影響と推察するには慎重でなければならない。 MgSO_4 併用投与を必要とするほど子宮収縮の抑制が困難な病態自体が、児に不利益な胎内環境である可能性が示唆される。しかしながら、胎児への Mg^{2+} の移行が出生後の呼吸・循環動態に与える影響も推測され、 MgSO_4 併用投与自体がCP/MRの発症に関与する可能性は否定しえない。

また、本研究において、これまでの報告とは異なり妊娠中毒症やSFDが児の予後不良の因子とはならなかったことに関しては、RDSの発症が低率であったことから呼吸管理に続発する合併症が少なかったことをはじめとして周産期管理がより適切であった結果であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 邦 彦

副 査 教 授 鯉 物 修

副 査 教 授 藤 本 征一郎

学 位 論 文 題 名

Relation between Perinatal Factors and Outcome of Very Low Birth Weight Infants

(極低出生体重児の周産期因子と予後との関連)

未熟性の高い児において出生前および周産期における諸因子が出生児の予後に与える影響は大きい。周産期管理とくに分娩様式が児に与える影響に関しては統一した見解をいまだ得ていない。

本研究では、各種周産期因子と児の予後との関連について後方視的に検討し、極低出生体重児の予後に関わる因子を明らかにすることを目的とした。

対象は、早産の周産期管理が統一されている二施設、すなわち北海道大学医学部附属病院（1984年1月～1993年12月）で分娩となった極低出生体重児113例、および市立札幌病院（1987年1月～1993年12月）で分娩となった極低出生体重児192例の計305例のうち大奇形（8例）と多胎（69例）を除いた単胎228例である。

周産期因子として、母体年齢、経産数、産科・妊娠合併症の有無、在胎週数、出生体重、胎位、性別、前期破水（PROM）の有無、分娩様式決定時の子宮口開大度、分娩前母体白血球数およびCRP値、tocolytic agent（ β_2 -stimulant+MgSO₄）投与の有無、fetal distressの有無、分娩様式、Apgar score（APS）1分値・5分値、臍帯動脈血pH値、呼吸窮迫症候群（RDS）の有無、人工換気の有無、脳室内出血（IVH）の有無などの20項目を検討対象とした。新生児頭蓋内病変の有無は出生後早期からスクリーニングとして新生児専門医が頭部超音波断層法を施行し、経時的変化を追うことで診断した。児の予後は、新生児死亡および乳児死亡の有無、major handicap〔脳性麻痺（CP）、てんかん（Epi）、精神発達遅延（MR）、失明、重症呼吸器障害〕の有無により判定した。MRの診断に際しては一定の観察期間が必要であり、1991年12月以前に出生した児をMR評価可能な症例（147例）とした。

以上の項目を（1）新生児死亡および乳児死亡と周産期因子、（2）神経学的後障害と周産期因子、（3）分娩様式と児の予後、（4）妊娠中毒症およびsmall for date（SFD）と児の予後との関連の4つの観点から検討した。統計学的処理には、t検定およびFisher's exact test（two tail）、stepwise logistic regression解析を用いた。

以上の研究方法により、以下の成績がえられた。

（1）新生児死亡および乳児死亡と周産期因子

228例のうち新生児死亡および乳児死亡は13例（5.7%）あり、6例は早期新生児死亡であった。早期新生児死亡の原因として、気胸（2例）、重症仮死（2例）、敗血症（1例）、循環不全（1例）を認めた。後期新生児期以降の死亡原因としては、肺炎（1例）および壊死性腸炎（2例）に続発した敗血症や、重症Wilson-Mikity症候群（3例）および慢性肺疾患（1例）による呼吸不全が認められた。

周産期因子の直接的影響が反映されやすいと考えられる早期新生児死亡群（6例）では、他の群（222例）に比較して低出生体重（ $p<0.01$ ）、胎位異常（ $p<0.05$ ）、APS（1分、5分）低値（ $p<0.005$ 、 $p<0.005$ ）、臍帯動脈血pH低値（ $p<0.05$ ）、RDS（ $p<0.05$ ）が有意に高率に認められた。

(2) 神経学的後障害（CP/MR）と周産期因子

Major-handicapは19例（8.3%）あり、その内訳としてCP12例、MR5例、未熟網膜症による失明2例であった。また、1991年12月以前に出生したMR評価可能群147例中でのCP/MR発症は12例（8.2%）であった。CP/MRの発症には、SFD、distressの有無、分娩様式との間に関連を認めなかったが、胎位異常（ $p<0.01$ ）、 β_2 -stimulant+ MgSO_4 の投与（ $p<0.05$ ）が有意に高率に観察され、臍帯動脈血pH値（ $p<0.05$ ）が有意に低値であった。これらの3因子はstepwise logistic regression 解析にて有意な要因として選択された。

(3) 分娩様式と児の予後

分娩様式と児の予後（新生児死亡および乳児死亡、major-handicap）との関係を明らかにするために、合併症症例ならびに、横位および足位の症例を除いて、頭位経膣（38例）、頭位帝王切（47例）、殿位経膣（8例）、殿位帝王切（20例）の4群を比較した。児の予後は、頭位経膣が最も良好（2.6%）であり、殿位経膣が最も不良（37.5%）であった。殿位（経膣および帝王切）は、頭位（経膣および帝王切）に比べ有意（ $p<0.05$ ）に予後が不良であった。

合併症のない胎位異常（殿位、横位、足位）の帝王切症例（33例）のうち予後が不良な症例は6例（18.2%）あり、この6例中5例は帝王切時の子宮口開大が4cm以上であった。また、帝王切時の子宮口開大が4cm未満の群（17例）で予後不良例は1例（5.9%）であったが、4cm以上の群（16例）での予後不良例は5例（31.3%）であった（ $p=0.085$ ）。

(4) 妊娠中毒症およびSFDと児の予後

産科・妊娠合併症のないAFD群（128例）と比較し、妊娠中毒症群（40例）の臍帯動脈血pH値（ $p<0.01$ ）は有意に低値であった。しかしながら、児の予後には差を認めなかった。また、SFD群（45例）においても上記AFD群（128例）に比べて有意（ $p<0.01$ ）に臍帯動脈血pH値が低値であったが、児の予後に差を認めなかった。

本研究では、後方視的検討により、以下のことが判明した。

1) 早期新生児死亡群において出生体重がより低値を示し、胎位異常、APS低値、臍帯動脈血pH低値、RDSが有意に高率に認められた。

2) CP/MRの発症と分娩様式との間には関連は認められず、胎位異常、 β_2 -stimulant+ MgSO_4 の投与、臍帯動脈血pH低値がCP/MR発症群に有意に高率であった。

3) 分娩様式にかかわらず、殿位は頭位に比較して有意に予後が不良であった。横位や足位を含む胎位異常の帝王切例においては、予後不良の因子として帝王切時の子宮口開大度との関連が示唆された。

4) 妊娠中毒症やSFDは予後不良因子ではなかった。

これらのことから、周産期管理の上で重要な分娩様式の選択に関しては、経膣分娩が新生児死亡・乳児死亡およびCP/MR発症のリスク因子とはなりえず、十分に頸管が熟化開大している場合には、経膣分娩自体が児に与える侵襲は大きくないことがはじめて推察された。

一方、胎位異常の場合、分娩様式にかかわらず殿位は頭位に比較して有意に予後が不良であった。極低出生体重児では、胎位異常自体が予後不良の因子である可能性がはじめて示唆された。 β_2 -stimulant + MgSO_4 の投与がCP/MRの要因として選択されたが、切迫早産症例において β_2 -stimulant単独投与群（102例）と比較して、CP/MRの発症は MgSO_4 併用投与群（75例）に有意（ $p<0.05$ ）に高率であった。在胎週数は MgSO_4 併用投与群で有意（ $p<0.01$ ）に低値であり、 MgSO_4 自体の影響と推察するには慎重でなければならない。 MgSO_4 併用投与を必要とするほど子宮収縮の抑制が困難な病態自体が、児に不利益な胎内環境である可能性が示唆される。また、本研究において、これまでの報告とは異なり妊娠中毒症やSFDが児の予

後不良の因子とはならなかったことに関しては、RDSの発症が低率であったことから呼吸管理に続発する合併症が少なかったことをはじめとして周産期管理がより適切であった結果であると考えられた。

口頭発表において、飢物教授より、Apgar score ならびに胎児心拍モニタリング所見と児の神経学的予後との関連、死亡例およびCP/MR例で帝切分娩が多かった理由、帝切時の麻酔法と児の予後との関係について、小林教授からは胎位異常で児の予後が悪かった理由、とくに子宮口未開大例でも悪かった理由、さらに妊娠早期から子宮収縮が起こる原因ならびにWilson-Mikity症候群と子宮内感染症との関連について質問があった。また藤本教授からは分娩様式の影響をより詳細に解明するためにrandomized studyを今後導入することの必要性について、とくに胎位異常例におけるその導入の可否について質問があった。

申請者はこれらの質問に対して妥当な回答をしたと判断された。

周産期医療の急速な発展のなかで、各種の周産期因子と極低出生体重児の予後との関連をあらためて解明しえた本研究の意義は大きく、審査員協議の結果、本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと判定した。