論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	中　村　千　鶴　子
論文審査担当者	主　査　　古 庄 知 己 副　査　　塩 沢 丹 里 ・ 杠 俊 介

論　文　題　目

Relationship between placental weight and late-onset circulatory collapse
（早産児における晩期循環不全と胎盤重量との関連）

（論文の内容の要旨）

＜背景＞

晩期循環不全（LCC）は、2000 年以降に日本で報告され始めた早産児合併症の一つである。LCC は呼吸や循環動態が安定した時期に突然の低血圧や乏尿で発症し、在胎週数（GA）と出生体重（BW）が小さいほど発症しやすいとされる。相対的副腎不全と考えられており、副腎皮質ステロイドが有効である。脳室周囲白質軟化症や脳性麻痺のリスクとなり得る重篤な合併症であり、早期診断・早期治療が必要である。

近年、胎盤重量や出生体重／胎盤重量比（BPR）が新生児予後と関連するとの報告が散見される。

本研究では、胎盤重量や BPR を含めた周産期因子と LCC の発症との関連を、統計的に検討した。

＜対象と方法＞

2007 年 1 月から 2017 年 12 月に信州大学医学部附属病院と長野赤十字病院で出生した在胎 32 週未満の早産児を対象とし、後方視的に検討した（オプトアウトを用いた臨床研究）。生後 2 週間内の死亡例、多胎、染色体疾患、先天性心疾患例は除外した。また、動脈管開存症や壊死性腸炎等の外科治療のために他院に転院した症例も除外した。対象例を LCC 発症群と非発症群に分類し、児とその母体の診療録から、胎盤重量も含めた周産期因子とその後の児合併症についてデータを収集した。

母体因子は、年齢、出産経験の有無、妊娠様式、分娩様式、妊娠中の合併症の有無、妊娠中の副腎皮質ステロイド薬投与の有無とした。児因子は、出生時の情報（GA、出生時体格評価、性別、アプガースコア）、入院時の評価項目（呼吸窮迫症候群の有無、血圧、CRP、IgM）、LCC 発症前に要した治療あるいは非発症群では生後 2 週間内に要した治療（サーファクタント投与、経静脈的ステロイド投与、吸入ステロイド投与、挿管管理の有無）とした。胎盤重量と BW から BPR を算出し、GA ごとの BPR の Z-score も算出した。

LCC を従属変数として、LCC 発症群、非発症群の 2 群で統計解析を行った。統計解析ソフトは SPSS　Statistics version 26.0（IBM, Corp., Armonk, N.Y., USA）を用いた。LCC 発症と関連が強い GA と BW がバイアスとなることを除外するために、傾向スコアマッチングを選択した。名義変数・連続変数をそれぞれ unpaired t-test と Mann-Whitney U test を用いて 2 群比較を行った。変数間の相関の検討には Spearman’s rank test を用いた。$p < 0.05$ を統計的有意差ありとして判定した。

＜結果＞

対象は 261 例で、LCC 発症群は 67 例（25.7%）、非発症群は 194 例だった。GA の中央値は LCC 発症群で 27.4 週、非発症群で 29.9 週だった。LCC 発症の中央値は日齢 20（修正 30 週 2 日）だった。

LCC 発症群と非発症群を比較したところ、母体因子や母体合併症の有無に差はなかった。児では、GA、BW、アプガースコア（1 分値）、呼吸窮迫症候群の発症頻度に有意な差を認めた（それぞれ $p < 0.001$、$p < 0.001$、$p = 0.014$、$p = 0.023$）。胎盤重量と BPR は LCC 群において有意に小さかった（それぞれ $p = 0.010$、$p < 0.001$）が、BPR の Z-score には有意差はなかった（$p = 0.22$）。経静脈的ステロイド投与、吸入ステロイド投与頻度、挿管管理の頻度には有意差を認めた（それぞれ $p < 0.001$、$p = 0.020$、$p < 0.001$）。合併症の発症頻度は LCC 群で多い傾向であった。GA は BW、胎盤重量、BPR と有意に相関していた。

LCC の発症しやすさを GA と BW でマッチさせた傾向スコアを用いた 2 群比較では、BPR と BPR の Z-score には有意な差はなかった（それぞれ $p = 0.15$、$p = 0.22$）。重症脳室内出血の発症頻度には有意な差を認めた（$p = 0.042$）。

＜考察＞

本研究では胎盤重量に着目し、BPR を用いて LCC の発症予測因子の解析を試みた。GA と BW をマッチさせた傾向スコアを用いた解析では、LCC 発症群と非発症群で胎盤重量・BPR に差はなかった。

BPR が小さい、すなわち‘不適切に大きな胎盤’は、相対的な胎盤の機能異常を示唆すると考えられている。BPR が小さいほど新生児合併症の罹患率と関連することや、成人期に影響することが報告されており、胎盤重量への注目が高まっている。また、胎盤は、機能的には胎児副腎の発育に大きく関連している。そのため、相対的副腎不全と考えられている LCC 発症と胎盤重量とに関連があると仮定した。しかし、GA と BW をマッチさせた傾向スコアでは、LCC 発症予測因子としての優位性は示されなかった。胎盤重量や BPR はどの施設でも簡便に測定できる簡潔な指標ではあるが、その一方で BPR の Z-score はまだ十分に標準化されておらず、BPR を、LCC を含めた早産児合併症の予測に利用することの妥当性を検討するには今後のさらなる研究が必要と考えられた。

本研究は、GA と BW が LCC 発症と関連しているという既報を支持する結果となり、LCC の発症予測因子としての GA と BW の強い関連性が再検証された。