

論文内容の要旨

Intellectual outcomes of extremely preterm infants at school age

(超早産児の就学時知的予後の評価)

(浅見麻耶, 亀井淳, 中軽米美里, 白澤聡子, 赤坂真奈美, 荒谷菜海, 谷藤幸子, 千田勝一)

(Pediatrics International, 平成 28 年 12 月掲載)

I. 研究目的

岩手医科大学の新生児集中治療室 (NICU) では, 1982 年の開設以来, 世界に先駆けて呼吸窮迫症候群 (RDS) に対するサーファクタント補充療法が行われた。RDS の発症頻度は在胎期間が短いほど高く, その長期予後に多大な関心が寄せられている。

本研究では, 1982 年から 2005 年までに当 NICU に入院した在胎 28 週未満の超早産児について就学時予後を調査し, 知的障害に及ぼす危険因子の解析を目的とした。

II. 研究対象ならび方法

本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

1. 対象

1982 年 6 月の NICU 開設から 2005 年 12 月までに当 NICU に入院した超早産児 542 人のうち, 488 人 (90.0%) が生存退院した。このうち, 染色体異常や先天奇形の 15 人と退院後死亡した 2 人を除き, 6 歳時に予後評価ができた 337 人 (71.5%) を対象とした。

2. 方法

知能検査は 279 人に Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) -R または WISC-III で, 27 人に田中ビネー知能検査で行った, 知的障害は WISC で $FIQ < 70$ または田中ビネー知能検査で $IQ < 70$ とし, これに明らかな知的障害のため検査ができなかった 31 人を含めた。主要神経学的障害は, 知的障害, 脳性麻痺, 視覚障害 (盲), 聴覚障害 (補聴器使用) の 1 つ以上を有するものとした。調査期間は 1982~1991 年の前期と, 1992~2005 年の後期に分けた。これは 1992 年から胎児肺成熟作用があるステロイドを母体へ積極的に投与し, 帝王切開の適応を在胎 23, 24 週まで下げ, サーファクタントの早期投与, 再投与を行うよう方針を変更したためである。

3. 統計解析

2 群間の計数値の比較はカイ二乗検定または Fisher の直接確率検定で, 計量値の比較は Mann-Whitney 検定で行った。知的障害の危険因子解析はロジスティック回帰分析で行った。この独立変数には NICU のデータベースから調査した母体情報 12 因子と新生児情報 30 因子を使用した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

Ⅲ. 研究結果

1. 生存率は前期よりも後期で有意に高かった (84.5% vs 92.4%, $p = 0.007$).
2. 知的障害は前期よりも後期で有意に高かった (16.3% vs 31.0%, $p = 0.006$).
3. 主要神経学的障害も前期より後期で有意に高かった (19.6% vs 35.9%, $p = 0.004$).
4. 知的障害は、後期 (オッズ比 3.53, $p = 0.007$), 長い入院日数 (1.01, $p = 0.012$), 修正 36 週で酸素使用 (2.22, $p = 0.012$), 脳室内出血 (3.05, $p = 0.024$), 栄養開始の遅れ (1.10, $p = 0.032$) と有意な関連が認められた.
5. 在胎期間や RDS は知的障害の危険因子に選択されなかった.

Ⅳ. 結 語

当 NICU の管理方針の変更は、超早産児の生存率向上に寄与したと考えられた。一方、就学時の知的障害が後期で増加した。ロジスティック回帰分析の結果、修正 36 週に酸素を必要とする慢性肺疾患や無呼吸発作、および脳室内出血の予防と、経静脈栄養を含む栄養の早期開始が、超早産児の知的予後を改善する上で重要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 福島 明宗 (臨床遺伝学科)

副査 准教授 米澤 久司 (内科学講座神経内科・老年科分野)

副査 講師 石川 健 (小児科学講座)

岩手医科大学の新生児集中治療室 (NICU) では、1982 年の開設以来、国内外の他施設に先駆けて呼吸窮迫症候群 (RDS) に対するサーファクタント補充療法の臨床試験が行われた。この結果、本療法は 1987 年に認可された。本研究では、サーファクタント補充時代といえる 1982 年から 2005 年までの 24 年間に当 NICU に入院した在胎 28 週未満の超早産児、および 6 歳時に予後評価を行った超早産児を対象に、生存率と就学時知的予後を調査し、知的障害の危険因子を解析した。対象期間は、管理方針の変更 (胎児肺成熟作用があるステロイドを母体へ積極的に投与し、帝王切開の適応を在胎 23, 24 週まで下げ、サーファクタントの早期投与を行う) から、1982~1991 年の前期と、1992~2005 年の後期に分けた。その結果、生存率は前期よりも後期で有意に高かったが、知的障害は前期よりも後期で有意に高かった。知的障害は、後期、長い入院日数、修正 36 週で酸素使用、脳室内出血、経管栄養開始の遅れと有意な関連が認められた。以上から、本研究は、管理方針の変更が超早産児の生存率向上に寄与したと考えられること、および、修正 36 週に酸素を必要とする慢性肺疾患や無呼吸発作、脳室内出血の予防と、経静脈栄養を含む栄養の早期開始が超早産児の知的予後を改善する上で重要であることを示した論文である。

本論文は、今後の周産期医療の改善に役立つ有益な知見を示しており、学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

呼吸窮迫症候群の病因と病態、サーファクタント補充療法の歴史、超早産児の合併症、長期予後の評価法、統計学的解析法などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考ええる。

参考文献

- 1) Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease.
(電子瞳孔計による Gaucher 病の異常対光反射) (成田綾, 他 25 名と共著)
Annals of Clinical and Translational Neurology, 1 巻, 2 号 (2014) : p135-140.
- 2) Hypofibrinogenemia caused by adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a case report
(点頭てんかんに対する副腎皮質刺激ホルモン治療による低フィブリノーゲン血症: 症例報告) (亀井淳, 他 6 名と共著)
Brain and Development, 37 巻, 1 号 (2015) : p137-139.