

授与番号	甲第 1785 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Changes in the management of the preterm infants and the incidence of patent ductus arteriosus

(早産児の管理方法の変化と動脈管開存症の発症)

(土屋繁国, 鳥谷由貴子, 松本敦, 小西雄, 外館玄一郎, 小山耕太郎)

(岩手医学雑誌 71 巻 4 号 2019 年 10 月掲載予定)

### I. 研究目的

早産が予想される母体への積極的なステロイドや硫酸マグネシウム ( $MgSO_4$ ) の投与と早産児管理における  $SpO_2$  や血圧の目標値の変化, early aggressive nutrition (EAN) の導入など, 周産期の管理方法の変化が早産児動脈管開存症 (patent ductus arteriosus:PDA) の発症に与える影響は明らかでない。

本研究では新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit:NICU) における EAN の導入前後で母体・新生児因子の比較を行い, 管理方法の変化と PDA 発症の関連性について検討した。

### II. 研究対象および方法

EAN 導入前後の 2 つの期間 [2006 年から 2008 年 (期間 A) と 2012 年から 2014 年 (期間 B)] に当院 NICU に入院した在胎 28 週未満と在胎 28 週以上 34 週未満の早産児のうち, 先天奇形や染色体異常のある症例, 生後 24 時間以内に死亡した症例を除外した 460 例を対象とした。

生後 7 日以内に cyclooxygenase (COX) 阻害薬を投与した症例を PDA 発症群, それ以外の症例を非発症群とした。発症群のうち生後 7 日以内に動脈管が閉鎖した症例を反応群, 閉鎖せず外科的結紮術を要した症例を抵抗群とした。COX 阻害薬として全例でインドメタシンが用いられた。

母体因子 8 項目, 新生児因子 37 項目を抽出し, 周産期管理方法と PDA 発症の頻度, COX 阻害薬反応例と抵抗例の頻度を比較し, PDA の発症に関与する母体・新生児因子を検討した。計量値は Mann-Whitney U 検定, 計数値はカイ二乗検定で比較した。PDA の発症危険因子を多重ロジスティック回帰分析で検討した。

### III. 研究結果

在胎 28 週未満の児が在胎 34 週未満の早産児に占める割合は、期間 A に比し期間 B で有意に高かった ( $p=0.029$ )。在胎 28 週未満の早産児では、期間 A に比し期間 B で 1 分の Apgar スコアが低く ( $p=0.018$ )、先天感染症が多かった ( $p=0.017$ )。在胎 28 週以上 34 週未満の早産児では、期間 A に比し期間 B で在胎週数 ( $p=0.028$ ) と出生体重 ( $p=0.024$ )、1 分と 5 分の Apgar スコアが低値だった ( $p<0.001$ )。期間 B で在胎 28 週未満の早産児における  $MgSO_4$  投与例 ( $p=0.001$ ) と在胎 28 週以上 34 週の早産児における  $MgSO_4$  とステロイド投与例 ( $p<0.001$ ) が多かった。期間 A に比し期間 B は、在胎 28 週未満の COX 抵抗群 ( $p=0.044$ ) と在胎 28 週以上 34 週未満の PDA 発症群 ( $p=0.012$ ) が多かった。期間 A では在胎週数によらず早産児の水分率が高く ( $p=0.02$ )、カテコラミン投与例が多かった ( $p<0.001$ ) のに対し、期間 B では在胎 28 週以上 34 週未満における糖速度が高値だった ( $p<0.001$ )。早産児の平均血圧 ( $p<0.001$ ) や  $SpO_2$  ( $p<0.001$ )、 $FI O_2$  ( $p<0.001$ ) は在胎週数によらず期間 B に比し期間 A で高かった。早産児の血糖値は正常範囲内ながら在胎週数によらず期間 A に比し期間 B で高かった ( $p<0.001$ )。在胎 28 週以上 34 週未満の早産児の血清浸透圧は期間 A に比し期間 B で生後 1 日から生後 7 日まで高値を示した ( $p<0.01$ )。在胎 28 週未満の早産児の血清浸透圧は期間 A に比し期間 B の生後 0 日で高かった ( $p=0.025$ ) が、それ以降は両期間で差がなかった。

期間と在胎週数にかかわらず、PDA 発症群では respiratory distress syndrome (RDS) を合併する割合が高かった ( $p<0.001$ )。期間 A の在胎 28 週未満および期間 B の在胎 28 週未満と在胎 28 週以上 34 週未満の早産児では、PDA 発症群の在胎週数は非発症群に比べ短かった ( $p=0.002$  と  $p<0.001$ )。期間 A と期間 B を通して在胎 28 週以上 34 週未満の PDA 発症群は 1 分の Apgar スコアが低く ( $p=0.045$  と  $p=0.011$ )、期間 A の在胎 28 週未満では 5 分の Apgar スコアが低かった ( $p=0.012$ )。心エコー指標をみると、期間と在胎週数を問わず生後 1 日における left atrium/aortic ratio (LA/Ao) は PDA 発症群では非発症群に比し大きかった ( $p=0.021$  と  $p<0.001$ )。期間 B ではどの在胎週数においても生後 1 日における left pulmonary artery mean diastolic velocity/peak systolic velocity ratio (LPA d/s) は PDA 発症群では非発症群に比し大きかった ( $p=0.029$  と  $p=0.021$ )。血清浸透圧は期間 A の在胎 28 週未満の早産児の生後 0 日から生後 4 日において PDA 発症群が非発症群に比し高かった ( $p<0.05$ )。

多重ロジスティック回帰分析では、RDS の有無や在胎週数に加え、妊娠高血圧症候群合併の有無、母体への塩酸リトドリン投与、新生児での glucose insulin 療法の有無、糖速度、出生時の LA/Ao や LPA d/s が PDA の発症に関与していた。

### IV. 結 語

期間 A に比し期間 B では、早産児の未熟性や重症度が高まり、PDA の発症率や COX 阻害薬抵抗例の割合が増加していた。2 つの期間で周産期管理の方法は異なっていたが、その変化は PDA の発症に関与しなかった。出生直後の LA/Ao や LPA d/s を測定することでその後の PDA の発症を予測できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 菊池 昭彦 (産婦人科学講座)

副査 教授 石垣 泰 (内科学講座：糖尿病・代謝内科分野)

副査 特任講師 小泉 淳一 (心臓血管外科学講座)

早産が予想される母体への積極的なステロイドや硫酸マグネシウムの投与と早産児管理における SpO<sub>2</sub> や血圧の目標値の変化, early aggressive nutrition (EAN) の導入など, 周産期の管理方法の変化が早産児動脈管開存症 (patent ductus arteriosus: PDA) の発症に与える影響は明らかでない。本研究本論文は新生児集中治療室における EAN の導入前後で母体・新生児因子の比較を行い, 管理方法の変化と PDA 発症の関連性について検討した。respiratory distress syndrome の有無や在胎週数に加え, 妊娠高血圧症候群合併の有無、母体への塩酸リトドリン投与, 新生児での glucose insulin 療法の有無, 糖速度, 出生時の left atrium/aortic ratio (LA/Ao) や left pulmonary artery mean diastolic velocity/peak systolic velocity ratio (LPA d/s) が PDA の発症に関与していたことを示した論文である。

本論文は出生直後の LA/Ao や LPA d/s を測定することでその後の PDA の発症を予測できる可能性を示唆した研究といえる。学位に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

早産児の周産期管理法と PDA の診断・治療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。また, 学位論文の作成にあたって, 剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

## 参考論文

- 1) タンデムマス法が診断に有用であったピボキシル基含有抗菌薬によるカルニチン欠乏症 (梶原和華 他5名と共著) 日本小児科学会誌, 121 巻, 11 号 (2017) : p1862-1866.
- 2) 新生児集中治療室における 18 トリソミーへの対応 (鳥谷由貴子 他8名と共著) 岩手医学雑誌, 70 巻, 3 号 (2018) : 掲載予定.