

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	木村 丈
論文題目	Neurodevelopment at 3 Years in Neonates Born by Vaginal Delivery versus Cesarean Section at <26 Weeks of Gestation: Retrospective Analysis of a Nationwide Registry in Japan. (在胎 26 週未満で出生した新生児の分娩様式による 3 歳時神経発達予後の比較: 日本の全国レジストリを利用した後方視的解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>【序論】在胎 26 週未満で出生した超早産児は死亡率が高く、長期的な神経発達予後不良割合も高い。諸外国と比べて周産期医療の成績が良い日本でも 25%は新生児集中治療室 (NICU) 入院中に死亡し、42%は 3 歳時に神経発達障害 (NDI) を認めると報告されており、母体及び NICU 入院中の管理改善が求められている。なかでも超早産児に対する最適な分娩様式は意見が分かれている。超早産児に対する経膈分娩は皮膚外傷や頭部圧迫によって、将来の NDI に影響する感染症や脳室内出血の原因となる可能性がある。超早産児に対する分娩様式が NDI に与える影響についてはいくつかの研究で関連はなかったと報告されているが、それらの研究では在胎 26 週以上の比較的成熟した早産児も含まれている。そこで、日本の全国レジストリを利用して、在胎 26 週未満の超早産児において、分娩様式と 3 歳時点での NDI の関連について検討した。</p> <p>【方法】新生児臨床研究ネットワーク (NRN) の早産児データベース (DB) を使用した。NRN には日本のレベル 3NICU の 96%が参加しており、NRN 参加施設の NICU に入院となった超早産児が全例登録され、3 歳までフォローされる悉皆性の高い DB である。2003 年から 2012 年までに NICU 入院となり、NRN の DB に登録された在胎 23 週 0 日から 25 週 6 日までの超早産児を対象とし、経膈分娩群と帝王切開群の 2 群に分けて比較した。プライマリーアウトカムは死亡と 3 歳時点での NDI の複合アウトカムとした。施設ごとのクラスタリングに対応するため、統計解析には混合ロジスティック回帰モデルを用いた。在胎週数、出生体重、性別、母体への出生前ステロイド、胎児心拍異常、絨毛膜羊膜炎の有無で調整した。NRN の DB 構築には東京女子医科大学の倫理審査委員会の承認を得て、また、NICU 入院時に保護者から書面で同意を得た。本研究には京都大学医の倫理委員会の承認を得た。</p> <p>【結果】5394 症例が適格基準を満たした。そのうち、3 歳時までフォローされ、神経学的発達検査をされた 1177 症例とそれまでに死亡した 961 症例を含む 2138 症例を解析対象とした。経膈分娩群が 703 症例、帝王切開群が 1435 症例であった。経膈分娩群と帝王切開群の患者背景は、在胎週数の平均が 24. 3 対 24. 6 週、出生体重の平均が 657 対 645 グラム、small for gestational age が 4. 0 対 12. 6%、骨盤位が 27. 7 対 44. 4%、出生前ステロイドが 41. 6 対 49. 8%、胎児心拍異常が 21. 6 対 26. 7%であった。死亡と NDI の複合アウトカムは 66. 7 対 62. 7%で、分娩様式との関連は認められなかった (Odds Ratio 0. 84、95%信頼区間 0. 63－1. 07、P=0. 15)。死亡、NDI それぞれを単独アウトカムとしても有意な関連は認められなかった。</p> <p>【考察】本研究では NRN の早産児 DB を用いて、超早産児の分娩様式と 3 歳時の神経発達予後について検討したが、関連は認められなかった。先行研究より在胎週数が低い分娩による悪影響に感受性が高い症例を対象とし、サンプルサイズも大きい、結果は先行研究と同様に関連は認めなかった。先行研究と同様に帝王切開で出生した児の割合は高く、産科医が超早産児の脆弱性を懸念した結果かもしれない。限界としてはアウトカムの欠損の多さ、未測定の交絡因子などが挙げられる。限界がいくつかあることから RCT や前向き研究などのさらなるエビデンスが必要だが、超早産児の分娩様式に関してルーチンの帝王切開を勧めるような結果ではなかった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>超早産児の分娩様式と長期予後の関連について十分なエビデンスはない。在胎 26 週未満の超早産児において、分娩様式と 3 歳時点での神経発達障害 (NDI) の関連について検討した。新生児臨床研究ネットワーク (NRN) の早産児データベース (DB) を使用した。2003 年から 2012 年までに新生児集中治療室に入院となり、NRN の DB に登録された在胎 23 週 0 日から 25 週 6 日までの超早産児を対象とし、経膈分娩群と帝王切開 (CS) 群の 2 群に分けて比較した。プライマリーアウトカムは 3 歳までの死亡と 3 歳時点での NDI の複合アウトカムとした。統計解析には混合ロジスティック回帰モデルを用いた。</p> <p>本研究には京都大学医の倫理委員会の承認を得た。対象患者数は 5394 症例で、経膈分娩群が 1781 例、CS 群が 3613 例であった。死亡と NDI の複合アウトカム発生は 469 例 対 900 例で、分娩様式との関連は認められなかった (調整済みオッズ比 0.84、95%信頼区間 0.63－1.07、P=0.15)。本研究では先行研究より未熟性が高い脆弱な症例を対象とし、サンプルサイズも大きいが、分娩様式と長期予後に関連は認めなかった。ただし、レジストリを用いた後方視的研究であり、分娩様式的意思決定のためには質の高い前向き観察研究が今後求められる。</p> <p>以上の研究は、本邦における超早産児の分娩様式と長期予後との関連について重要な示唆を与えるものである。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 6 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降