

京都大学	博士（医学）	氏名	川崎秀徳
論文題目	Epidemiology of Birth Defects in Very Low Birth Weight Infants in Japan (日本の極低出生体重児における先天異常の疫学)		
(論文内容の要旨)			
<p>一般に新生児の3~5%に先天異常が認められるが、先天異常を合併した早産児や極低出生体重児の予後に関する報告は限定的である。今回、日本における先天異常を合併し、早産で出生した極低出生体重児の死亡率および罹患率を調べることを目的として、新生児臨床研究ネットワークデータベースの解析を行った。2003年から2016年の間に新生児臨床研究ネットワーク参加施設に入院した出生体重1,500g以下でかつ在胎週数37週未満の児を研究対象とした。先天異常の有無で2群に分け、母体情報ならびに新生児情報を後方視的に比較した。先天異常はICD-10コードのQ00-Q99に記載された病名と定義した。統計にはJMP Pro 14.3.0を使用し、Pearsonの<math>\chi^2</math>検定、Wilcoxon順位和検定、Log-rank検定、名義Logistic回帰分析を用いて2群比較を行うとともに、先天異常の疾患群ごとに層別解析を行った。この研究は、京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得て行われた。</p> <p>研究対象の57,730人の児のうち、3,557人(6.2%)が先天異常を合併していた。疾患群としては、染色体異常1,020人(28.7%)、循環器奇形584人(16.4%)、消化器奇形409人(11.5%)、腎尿路奇形184人(5.2%)、筋骨格奇形173人(4.9%)の順で多かった。単一疾患あるいは症候群としては、18 trisomy 453人(12.7%)、21 trisomy 321人(9.0%)、口蓋裂152人(4.3%)、瘻孔を伴わない食道閉鎖139人(3.9%)、心室中隔欠損症108人(3.0%)の順で多かった。NICU入院中の死亡率は、先天異常を合併していない群で5.8%であったのに対して、先天異常を合併した群で28.0%であった。先天異常を合併した群と合併していない群を比較した場合、ほとんどの背景因子に有意差を認めたため、母体年齢、多胎、出生前ステロイド投与、性別、在胎週数、不当軽量児を調整因子として名義Logistic回帰分析を行った。その結果、死亡ならびに呼吸窮迫症候群、晩期循環不全、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症を除く合併症が先天異常合併群で有意に多く認められ、NICU入院中の死亡率の調整オッズ比は10.6(95%信頼区間: 9.5~11.7)となった。予後は疾患群によって有意に異なり、顔面奇形、生殖器奇形、唇裂および口蓋裂は他の先天異常より予後がよかったが、消化器奇形、循環器奇形、神経系奇形は他の先天異常と同程度の予後を示し、筋骨格奇形、腎尿路奇形、呼吸器奇形、染色体異常は他の先天異常より予後が悪かった。</p> <p>これまでわが国において先天異常を合併した極低出生体重児に関する全国規模の調査が行われたことはなかった。日本では毎年約8,000人の極低出生体重児が誕生しているが、今回用いた新生児臨床研究ネットワークデータベースには毎年約5,000人の極低出生体重児が登録されており、日本全体の約2/3が含まれている計算になる。先天異常の診断時期が不明で、流死産に関する情報が今回の調査に含まれていないという制約はあるものの、今回明らかとなった先天異常を合併した極低出生体重児の疫学情報は、出生前遺伝カウンセリングだけでなく、出生前の母体管理、出生後の新生児管理を考える上で有用な情報となりうる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

日本における先天異常を合併した極低出生体重児の短期予後を明らかにすることを目的として、大規模疫学調査を行った。

2003年から2016年の間に新生児臨床研究ネットワークデータベース参加施設に入院した出生体重1500g以下、在胎週数37週未満の児を対象とした。ICD-10コードのQ00-Q99を先天異常と定義した。解析にはJMP Pro 14.3.0を使用し、Pearson  $\chi^2$ 検定、Wilcoxon順位和検定、Log-rank検定、名義Logistic回帰分析、サブグループ解析を行った。この研究は、京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得て行われた。

対象の57,730人のうち、3,557人(6.2%)に先天異常を認めた。疾患群としては染色体異常、循環器奇形、消化器奇形の順に多く、単一疾患あるいは症候群としては18トリソミー、21トリソミー、口蓋裂の順に多かった。NICU入院中の死亡率は先天異常のある児とない児でそれぞれ28.0%と5.8%であった。母体年齢、多胎、出生前ステロイド、性別、在胎週数、不当軽量児を説明変数として先天異常の有無で名義Logistic回帰分析を行った結果、ほとんどの合併症が先天異常のある児で有意に多く、NICU入院中の死亡率の調整オッズ比は10.6(95%信頼区間: 9.5~11.7)となった。他の先天異常群と比較して、予後が有意に良好な群、同程度の群、不良の群の3群に分類した。

先天異常の診断時期が不明で、流死産に関する情報が含まれていないという制約はあったが、今回明らかとなった疫学情報は、出生前遺伝カウンセリング、母体管理、新生児管理を考える上で有用な情報となりうる。

以上の研究は日本における先天異常を合併した極低出生体重児の疫学情報を提供し、周産期医療に寄与すると考えられる。

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。

なお、本学位授与申請者は、令和2年9月24日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降