

主論文の要旨

**Mortality and neurological outcomes in extremely and very preterm infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy**

〔 妊娠高血圧症候群を発症した母から産まれた早産児の  
神経学的予後 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野

(指導：梶山 広明 教授)

中村 紀友喜

## 【緒言】

妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders of pregnancy:HDP)は、全妊娠の5~13%に発症し、母児の死亡や合併症の主要な原因となっている。HDPは約20~50%の胎児に胎盤機能不全による胎児発育不全を引き起こし、出生後長期にわたる悪影響やQOLの低下をもたらす。早産児において、母のHDPが児に脳性麻痺、発達指数の低下に加えて注意欠陥多動性障害など神経学的な悪影響を与える可能性が示唆されている。その一方で、胎内でHDPに暴露した場合、児の死亡や高度脳障害の発生率が低いとの報告もあり見解は定まっていない。本研究では、母のHDPが早産児の短期および3歳時の神経学的予後に与える影響について検討した。

## 【対象及び方法】

新生児臨床研究ネットワーク(Neonatal Research Network Japan:NRNJ)・データベースに登録された在胎32週未満及び1,500g以下の児のうち、2003年から2015年までに出生となった児を対象とした。44,668例のうち、多胎、先天異常・染色体異常、NRNJ登録施設以外での出生、データ欠損のある22,998例を除外し、21,659例(HDP:4,629例、non-HDP:17,030例)を対象とした。母体年齢(10代/20代/30代/40代以上)、出産回数(初産/経産)、在胎週数(22~23、24~25、26~27、28~29、30~31週)、出生年(2003~2008年、2009~2015年)で層別化し、母のHDPの有無で2群に分けて1対1マッチングを行った(HDP群:4,584人、non-HDP群:4,584人)。短期予後として院内死亡、III度・IV度脳室内出血(intraventricular haemorrhage:IVH)、脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia:PVL)、新生児けいれんについて、3歳時予後として、3歳までの死亡、脳性麻痺(cerebral palsy:CP)、発達指数(developmental quotient:DQ)70未満について評価した。糖尿病合併妊娠/妊娠糖尿病、組織学的絨毛膜羊膜炎、出生前ステロイド投与、分娩方法、児の性別、出生体重を共変量として、ロジスティック回帰分析を実施した。絨毛膜羊膜炎は新生児の神経学的予後に悪影響を及ぼすことが知られており、サブ解析として組織学的絨毛膜羊膜炎を伴う症例を除外し解析を行った。また、在胎週数が神経学的予後に与える影響を評価するため、在胎週数で2群に分けたサブ解析(在胎22~27週、28週~31週)を行った。

## 【結果】

層別化マッチングを行い、母体年齢、出産回数、在胎週数、出生年の背景を揃えた(Table 1)。HDP群では、帝王切開、糖尿病合併妊娠/妊娠糖尿病の頻度が高く、non-HDP群では、前期破水、組織学的絨毛膜羊膜炎の頻度が高かった。HDP群では児の出生体重と身長が小さく、在胎不当過小児の割合が高かった。

HDP群はnon-HDP群と比較し、III度・IV度IVH(crude odds ratio [OR] 0.68; 95%信頼区間 0.53-0.87、adjusted OR 0.47; 0.35-0.63)、PVL(crude OR 0.60; 0.48-0.77、adjusted OR 0.59; 0.45-0.78)、新生児けいれん(crude OR 0.64; 0.46-0.88、adjusted OR 0.40; 0.28-0.57)のオッズ比が低かった(Table 2)。単変量解析でHDP群は院内死亡(crude OR 1.31;

1.04–1.63)、DQ70 未満 (crude OR 1.26; 1.01–1.57) のオッズ比が高かったが、多変量解析では、院内死亡 (adjusted OR 0.61; 0.47–0.80)、3 歳までの死亡 (adjusted OR 0.59; 0.45–0.78)、3 歳時の CP (adjusted OR 0.70; 0.52–0.95) のオッズ比は低かった。

組織学的絨毛膜羊膜炎を伴う症例を除外したサブ解析では、HDP 群は non-HDP 群と比較し、III 度・IV 度 IVH (adjusted OR 0.48; 0.35–0.68)、PVL (adjusted OR 0.61; 0.45–0.84)、院内死亡 (adjusted OR 0.55; 0.40–0.75)、CP (adjusted OR 0.68; 0.48–0.96) 等、神経学的予後が良好であった。

在胎週数ごとの神経学的予後評価において、HDP 群の院内死亡、CP の頻度は在胎 28 週未満で高かったが、在胎 28 週以上では低い傾向があった (Figure 1)。HDP 群、non-HDP 群を在胎週数で 2 群に分けたサブ解析では、在胎 28 週未満において、HDP 群の院内死亡のオッズ比は単変量解析で高かったが (crude OR 1.52; 1.17–1.97)、多変量解析では低かった (adjusted OR 0.60; 0.43–0.84)。在胎 28–31 週では、多変量解析で全ての短期予後と 3 歳時の CP のオッズ比が低かった。

### 【考察】

本研究では在胎 32 週および出生体重 1,500g 以下の早産児において、母の HDP が児の短期および 3 歳時の神経学的予後に与える影響について評価した。HDP 群では、単変量解析で院内死亡、3 歳時の DQ70 未満のリスクが高かったが、多変量解析では死亡、III 度・IV 度 IVH、PVL、CP のリスクが低かった。これらの結果は組織学的絨毛膜羊膜炎を伴う症例を除外した解析、在胎週数で 2 群に分けた解析でも同様の結果だった。本研究より、児の神経学的予後は HDP を罹患した母から産まれた児でリスクが低いことが明らかとなった。

多変量解析で高度脳障害のリスクは HDP 群で低かった。今回の結果は、HDP を罹患した母から産まれた早産児では高度脳障害のリスクが低くなるとするこれまでの報告と同様の結果であった (Morsing E. et al, *Neonatology*. 2018)。一方単変量解析では、HDP 群で院内死亡、DQ70 未満の頻度は高かった。HDP では在胎不当過小児の頻度が高く、これが単変量解析で神経学的予後が悪かった要因と考えられた。

本研究で non-HDP 群と比較して HDP 群の神経学的予後が良かった要因として以下の点が考えられる。HDP では、胎児は低酸素、低栄養、様々なサイトカインや抗血管因子といった厳しい胎内環境下に置かれている。こういったストレス環境下において、胎児の内因性グルココルチコイドの産生が促進され、結果として出生前ステロイド投与と同様に胎児の IVH の減少をもたらしている可能性がある。HDP の発症において重要な役割を担っている soluble fms-like tyrosine kinase 1 や soluble endogline などの抗血管新生因子は vascular endothelial growth factor の signaling を阻害し、IVH の好発部位である Germinal matrix での血管新生を抑制するとの報告もある。また、母への硫酸マグネシウムの投与は早産児の脳性麻痺を減らすとの報告がある。NRNJ データベースでは母への硫酸マグネシウム投与に関する情報は含まれていないが、HDP では子痛予防に硫酸マグネシウムの投与が行われるため、HDP 群で母への硫酸マグネシウム投

与の頻度が高かった可能性がある。これらの理由から、HDPを罹患した母から産まれた児は高度脳障害の頻度が低かった可能性がある。

本研究では大規模なデータベースを用いて母のHDPが早産児の神経学的予後に与える影響について検討することができた。一方で、本データベースはHDPの病型や重症度、硫酸マグネシウムの投与や早産の理由などの母体情報が含まれていない。また、本研究では新生児期の治療の影響は検討していない。

#### **【結語】**

在胎32週未満の早産児において、HDPを罹患した母から出生した児は、HDPを罹患していない母から産まれた児と比較し神経学的予後不良のリスクは低かった。