

主論文の要旨

**Total Hydrocortisone Dosage in the Neonatal Period
May Be Related to Low Developmental Quotient in
Extremely Low Birth Weight Infants: A
Retrospective Cohort Study**

超低出生体重児における新生児期ヒドロコルチゾン
総投与量と発達指数の関係

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 小児科学分野

(指導：高橋 義行 教授)

谷口 顕信

【緒言】

超低出生体重児（出生体重 1000g 未満の児）に対するステロイド投与としては、デキサメサゾンによる呼吸器系への有効性が報告され 1990 年代から 2000 年代にかけて広く使用されていた。しかし、副作用として認知障害や脳性麻痺などの神経発達障害が出現したためその使用は減少し、デキサメサゾンに代わりヒドロコルチゾンが広く使用されるようになってきている。新生児ラットにおいて、デキサメタゾン投与は神経発達に有害な影響を及ぼしたがヒドロコルチゾン投与は神経発達に有害な影響を及ぼさなかった、という報告や、超低出生体重児を対象として慢性肺疾患予防のためにヒドロコルチゾンを投与したランダム化比較試験における予後調査では神経発達への悪影響の証拠は認められなかった、という報告があり、ヒドロコルチゾンは新生児に比較的安全に使用できると考えられている。一方で、超早産児（出生在胎 28 週未満）に対するヒドロコルチゾン投与がデキサメサゾン投与と同様に脳の成長を阻害するという報告もある。

今回、ヒドロコルチゾンであっても、早産児に対する使用がその後の発達に何らかの悪影響を及ぼすのではないか、という仮説のもと、超低出生体重児を対象として出生後のヒドロコルチゾン総投与量とその後の発達検査の結果の関連を検討すべく、多施設共同後ろ向きコホート研究を計画した。

【対象および方法】

2015 年 4 月から 2017 年 3 月の間に名古屋大学医学部附属病院および小児科新生児グループ関連施設（安城更生病院、大垣市民病院、岡崎市民病院、江南厚生病院、公立陶生病院、トヨタ記念病院、名古屋大学医学部附属病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院）において出生した超低出生体重児を対象として、出生後から修正在胎 36 週までのヒドロコルチゾン投与量の総量と 3 歳時点における発達検査（新版 K 式発達検査）の結果との関連を後方視的に検討した。

【結果】

研究施設において 2015 年 4 月から 2017 年 3 月の間に 218 例の超低出生体重児が出生していた。新生児集中治療室入院中に死亡した 20 例を除外した 198 例のうち、転院症例や外来受診ドロップアウト症例が 46 例、3 歳児発達検査が不能であった症例が 8 例あり、144 例（73%）で 3 歳児の発達検査が施行されていた。76 例（53%）でヒドロコルチゾンが使用されており、2 例はデキサメサゾンを使用した症例であったため最終的な解析対象から除外し 142 例を解析した。

単純線形回帰分析では出生後から修正在胎 36 週までのヒドロコルチゾン投与量が多いほど 3 歳時点の発達検査の結果が悪く、ヒドロコルチゾンの総投与量が 10mg 増加するごとに発達検査の値が 2.65 低くなるという結果を得た（coefficients: -2.65 ; 95% CI: -3.73 to -1.57 ; $P < 0.001$ ）。メインモデルとして慢性肺疾患の有無、晚期循環不全の有無を交絡因子とした重回帰分析ではヒドロコルチゾンの総投与量が

10mg 増加するごとに発達検査の値が 2.66 低くなるという結果を得た (coefficients: -2.66; 95% CI: -3.89 to -1.42; $P < 0.001$)。この結果は在胎週数、出生体重、Grade3 以上の脳室内出血の有無、壊死性腸炎の有無、敗血症の有無それぞれを交絡因子として追加した重回帰分析でも同様であった。

また、出生後から修正在胎 36 週までのヒドロコルチゾン使用が 3 歳時の発達検査結果に及ぼす施設間の影響について、ランダム効果モデルを用いて検討し、ヒドロコルチゾン投与が 3 歳時の発達検査に及ぼす施設間格差は十分小さいことを確認した。

【考察】

成人領域におけるグルココルチコイド投与は、気分障害や認知障害といった精神神経系の副作用と関連している、といった報告や、大脳白質線維の整合性などの脳神経系の変化に関与しており、認知機能、実行機能の障害や精神神経系の副作用の一因となっている可能性がある、といった報告がなされており、ステロイド投与が中枢神経系に関与することは成人領域では広く知られている。

周産期のグルココルチコイド曝露が長期的な影響を引き起こすメカニズムは完全には解明されていないが、ラットを用いた研究では、デキサメサゾンやヒドロコルチゾンが神経幹細胞増殖を一過性に抑制すること、アポトーシスを促進することが示されており、このようなメカニズムが本研究の結果につながっている可能性がある。

本研究におけるリミテーションとしては後方視的な検討であることが挙げられるが、超低出生体重児に対するステロイド投与は治療に不可欠なものとなっており、無作為比較試験を行うのは非現実的である。統計学的に交絡因子を含めた重回帰分析や施設間格差の影響を検討するランダム効果モデルを用いた解析を行うことで各種バイアスを最小限にするよう努めている。

【結論】

本研究では超低出生体重児に対して出生後から修正在胎 36 週までのヒドロコルチゾン投与量が多いことが 3 歳時点の発達検査の結果が悪いことと関連していることを示した。ヒドロコルチゾンは超低出生体重児の治療を行う際にしばしば必要とされるが、その投与量が増えることで神経発達障害につながる可能性があることを認識しておく必要がある。