

# 小児科診療 UP-to-DATE

2014年12月31日放送

## Late preterm 児の中樞神経障害

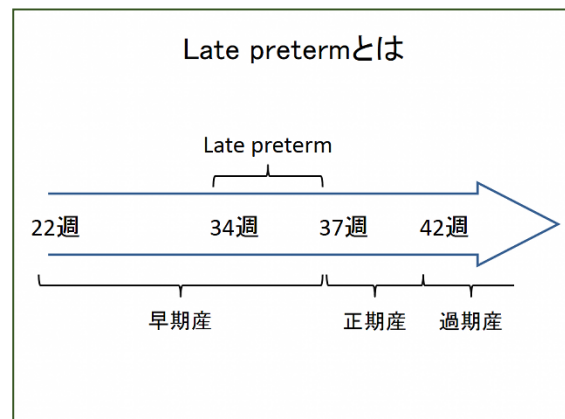
名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター  
センター長 早川 昌弘

妊娠週数は最終月経または妊娠初期の胎児超音波所見から計算されます。我が国においては、在胎 22 週未満に児が娩出となった場合は流産として扱い、基本的に児は医療の対象とはなりません。一方、在胎 22 週以上の出生においては新生児が一患者として扱われます。正期産とは在胎 37 週以上、42 週未満であり、それよりも早い分娩、つまり在胎 22 週以上、37 週未満は早期産と呼びます。また、正期産より遅い分娩、つまり在胎 42 週以降の分娩は過期産です。

早期産は在胎 22 週以上、37 週未満と 15 週間の幅があるため、一言で早産児といっても出生体重が 500g に満たないような未熟な新生児から、出生体重が 2000g を超える比較的成熟をしている新生児まで、その臨床像は極めて幅が広いです。在胎 28 週未満で出生した児は新生児集中治療室 (NICU) で治療を行わねば生存は困難です。一方で、在胎 34 週から 36 週の児は正期産に近く、体重も 2000g を超えていて、出生直後の全身状態も安定していることが多いため、従来は正期産に近い新生児という意味で「near term」と呼ばれていました。

しかしながら、在胎週数は正期産に近くて、出生体重が大きい症例であったとしても、在胎 34 週から 36 週の児は早産児であるため、正期産児にくらべて有病率や合併症が多いことは以前から知られていました。従って近年では早産児であることを強調するために、在胎 34 週から 36 週に出生した新生児を「Late preterm」と呼ぶこととなりました。

米国の統計によると Late preterm 児の割合は 1990 年では全出生の 7.3% でしたが、2005 年には 9.1% まで増加しています。Late preterm 児の出生率が増加している理由は明確にはなっていませんが、考えられる理由としては、不妊治療や多胎の増加などが挙げられます。また、その他の理由として産科医療の進歩により胎児異常の発見率が上がり、結果として早期娩出になることが推測されています。繰り返しになりますが、いずれの理由も推測であり Late preterm 児の割合増加の原因は



わかっていません。

Late preterm 児には未熟性に起因する様々な合併症があります。具体的には、呼吸障害、低血糖、黄疸、哺乳不良などが挙げられます。

肺気道系の成熟からみますと、Late preterm から正期産にかけては終末囊期から肺胞期へ移行する時期です。解剖学的または生化学的な未熟性から Late preterm の呼吸障害発症については正期産児に比べて約9倍のリスクがあります。

無呼吸については、正期産児の1-2%が無呼吸を認めると報告されていますが、Late preterm 児では4-7%とされています。その理由の一つとして中枢神経の未熟性があります。

胎児期ではブドウ糖は臍帯を通じて母体から供給されますが、出生後に臍帯が切断されると母体からのブドウ糖の供給は途絶えます。糖新生に必要な酵素は出生後より誘導されてきますので、正期産児では低血糖に陥る危険は低いです。Late preterm 児においては糖新生などブドウ糖濃度を維持する機序が未熟なため、低血糖となるリスクが正期産児の約2倍です。

黄疸に関しては、UDP-グルクロン酸転移酵素活性が低いいため、Late preterm 児では治療が必要な黄疸は正期産児の約2倍です。

Late preterm 児では寒冷刺激に対する反応も正期産児と異なっており、体温調節が不安定です。在胎期間が短いほど寒冷刺激に対する体温調節はうまくいきません。その理由として、Late preterm 児では正期産児に比べて褐色脂肪が産生する熱が少ないことが挙げられます。また、体重あたりの体表面積が大きいいため熱喪失が多いことも特徴です。体温中枢のある視床下部の成熟にも大きく影響されます。

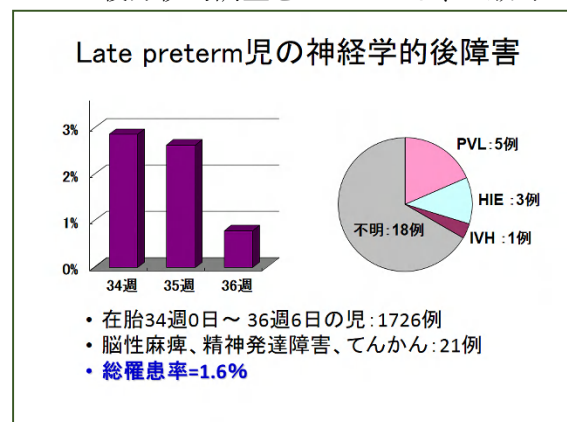
Late preterm 児では正期産児に比べて吸啜や嚥下機能が弱いため、哺乳不良が目立ちます。時に胃にカテーテルを挿入して経管栄養を行うこともあります。

Late preterm 児の神経学的後障害の頻度はどのくらいなのでしょう？ 名古屋大学小児科関連施設のNICUに入院したLate preterm 児1726例について後方視的調査をしたところ、3歳時のおける脳性麻痺、精神発達遅滞、てんかんを認めた症例数は21で、その発症率は1.6%でした。週数別にみると、在胎36週の発症率は1%未満ですが、34および35週では3%近い児に神経学的後障害を認めています。

我々のデータは日本の限られた地域のNICUに入院した児のみを対象としています。米国カリフォルニア州の約14万の新生児を対象に行われた臨床研究で、Late preterm 児の5歳半までの神経学的予後を追跡しており、脳性麻痺は7.3%、発達遅滞は12.2%、けいれん性疾患は1.4%の発症率でした。正期産と比較すると、脳性麻痺は約3.5倍、発達遅滞は約1.3倍、けいれん性疾患は約1.3倍のリスクという結果でした。

	オッズ比	95%信頼区間
呼吸障害	9.14	(2.9-37.8)
無呼吸	12.0	(4.5-24.3)
低血糖	3.30	(1.1-12.2)
黄疸	1.95	(1.04-3.67)
低体温		
哺乳不良		

Engle WA et al.: Pediatrics 120(6): 1390-1401, 2007



新生児仮死に伴う低酸素性虚血性脳症については、どのようになっているのでしょうか？我が国では全国規模の調査がなされていなかったため、2012年に日本周産期・新生児医学会の周産期専門医研修施設に対して、在胎34週以上の児における中等度から重度の低酸素性虚血性脳症について調査を行いました。

291施設に調査用紙を送付し、263施設から回答を得ました。回答率は90.7%でした。回答のあった263施設で370例の該当症例があり、在胎期間

が記載されていなかった2例、出生体重が記載されていなかった4例を除外して解析を行いました。正常産児は289症例、在胎34週以上36週未満のLate preterm児は75症例でした。

1歳6ヶ月の転帰が判明した症例について検討をしたところ、正常産児では39%が正常発達、49%が神経学的後障害、12%が死亡という結果でした。一方、Late preterm児では、正常発達は35%、神経学的後障害は62%、死亡は3%でした。Late preterm児では、死亡症例の割合は低かったものの神経学的後障害を残す率は正常産児に比べて高いことがわかりました。

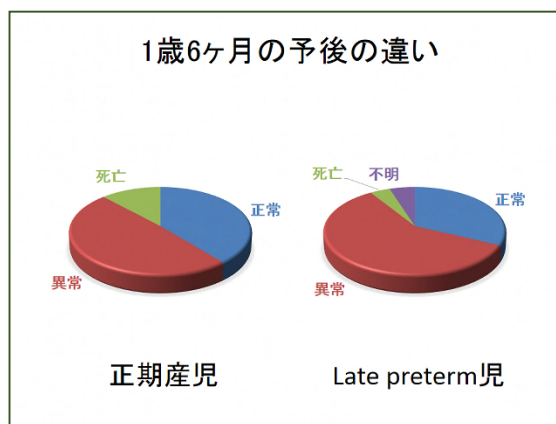
1歳6ヶ月時における予後と母体因子、分娩時因子、新生児因子は正常産児とLate preterm児では異なります。正常産児においては、臍帯異常、院外出生、蘇生の程度、アプガースコア、入院時血液ガス所見、入院時検査における白血球数、乳酸値、LD値、CK値、AST値、入院中に撮像された頭部MRI所見が予後不良と関連がありました。その一方で、Late preterm児では性別、蘇生の程度、入院時検査におけるAST値、入院中に撮像された頭部MRI所見が予後と関連がありました。正常産児とlate preterm児で共通している因子は蘇生の程度、AST値、頭部MRIのみでした。これらの結果は低酸素性虚血性脳症の受傷様式の違い、低酸素虚血に対する児の脆弱性の違いなどを反映している可能性が推測されますが、更なる臨床的、基礎的検討が必要です。

これまで話をしてきたように、Late preterm児は一見するとその体の大きさなどから正常産と大きな違いがないように思われますが、実際のところは正常産児とは全く違う事がわかります。Late preterm児の予後改善には、その特徴を十分に理解することが重要と思われま

**在胎週数別の  
脳性まひ、発育遅延、けいれん性疾患**

在胎(週)	脳性まひ		発育遅滞		けいれん性疾患	
	ハザード比	95%CI	ハザード比	95%CI	ハザード比	95%CI
30-33	7.87	5.38-11.51	1.90	1.34-2.71	3.92	1.95-7.87
34-36	3.39	2.54-4.52	1.25	1.01-1.54	1.27	0.69-2.32
37-41	1.00	—	1.00	—	1.00	—
≥42	0.90	0.34-2.43	1.01	0.66-1.55	0.73	0.18-2.95

Petrini JR et al.: J Pediatr 154: 169-176, 2009



**予後不良のリスク因子の違い**

	正常産児	Late preterm児
母体合併症	-	+
臍帯異常	+	-
院外出生	+	-
性別	-	+
蘇生の程度	+	+
アプガースコア	+	-
入院時血液ガス所見	+	-
白血球数	+	-
乳酸値	+	-
LD	+	-
CK	+	-
AST	+	+
頭部MRI	+	+

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>