

Retrospective Study about the Short-term Prognoses of Very Low Birth Weight Infants in OUR NICU —a Comparison with the Common National Database—

Shinkai INOUE¹⁾²⁾, Eiji OHTA¹⁾²⁾, Mariko MORII¹⁾²⁾,
Takashi SETOUE¹⁾²⁾, Chizuru HASHIGUCHI¹⁾²⁾, Makoto TSUTSUMI¹⁾²⁾,
Ryutaro KINOSHITA¹⁾²⁾, Masatoshi NAKAMURA¹⁾²⁾, Toshiko MORI¹⁾²⁾
and Shinichi HIROSE¹⁾²⁾

¹⁾ Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital

²⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : We examined the short-term prognoses of 273 very low birth weight infants in our NICU between 2003 during 2008. The mortality rate in our NICU was 15.0% , that was worse than the national average (10.0%). With regard to major neonatal diseases, respiratory distress syndrome was more common at our institution than the national average and the difference was significant. In addition, patent ductus arteriosus (26.4% VS 30.8%), sepsis (5.9% VS 7.3%) and gastrointestinal perforation (1.5% VS 2.2%) occurred less frequently than the national averages, however, the differences were not significant. Tracheal intubation (64.8% VS 55.0%), ligation of patent ductus arteriosus (25.0% VS 15.8%) and steroid therapy for late-onset circulatory dysfunction of neonates (15.2% VS 5.5%) were more common in our NICU than the national averages and the differences were significant. Therefore, the short-term prognoses of very low birth weight infants in our NICU were not sufficient compared with the common national database. It is therefore necessary to improve these data, and we thus plan to continue additional studies of the long-term prognoses of very low birth weight infants in our NICU to monitor our progress.

Key words : Very low birth weight infant, Short-term prognoses, High risk neonate medical service, Common national database

当院 NICU における極低出生体重児の短期予後の検討 —全国共通データベースとの比較—

井上 真改¹⁾²⁾ 太田 栄治¹⁾²⁾ 森井真理子¹⁾²⁾
瀬戸上貴資¹⁾²⁾ 橋口 千鶴¹⁾²⁾ 堤 信¹⁾²⁾
木下竜太郎¹⁾²⁾ 中村 公紀¹⁾²⁾ 森 聡子¹⁾²⁾
廣瀬 伸一¹⁾²⁾

¹⁾ 福岡大学病院総合母子医療センター新生児部門

²⁾ 福岡大学医学部小児科

要旨 : 過去 6 年間 (2003~2008年) の当院における極低出生体重児 (VLBWI) 273例の短期予後について検討した。当院の死亡率は15.0%で、全国平均 (10.0%) より悪い成績であったものの、前期 (2003~2005年) が23.3%、後期 (2006~2008年) が5.5%と著明に改善していた。合併症に関しては、当院では呼吸窮迫症候群の発症が全国より有意に多く、動脈管開存症と敗血症、消化管穿孔の発症は有意差がない

ものの全国平均値より少なかった。治療内容に関しては、気管挿管とPDA結紮術、晚期循環不全に対するステロイド療法の割合が全国より有意に高かった。当院におけるVLBWIの短期予後は、全国成績と比較して未だ満足いく結果とは言えなかった。今後も定期的なデータ解析を行い、全国に劣るデータの改善を目指していく必要がある。さらに、VLBWIの詳細なフォローアップ体制を構築して、長期予後に関する更なる検討を継続する予定である。

キーワード：極低出生体重児、短期予後、ハイリスク新生児医療、全国共通データベース

はじめに

当院は1998年に福岡県の総合周産期母子医療センターに指定された。2004年厚生労働科学研究で藤村班は「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、フォローアップ・介入による改善・向上に関する研究を開始した。また、楠田らは2003年より周産期母子医療センターネットワーク全国共通データベースを用い、極低出生体重児(VLBWI)の情報収集を行っている。当院でも2003年出生児よりデータを提出しており、当院の現状や今後の課題を把握するために、2003年から2008年に出生したVLBWIの短期予後について検討した。

対象および方法

2003年1月より2008年12月までに福岡大学病院総合周産期母子医療センター新生児部門に日齢28以内に入院したVLBWI 273例について、退院時までの短期予後に関する後方視的検討を行った。今回は、全国共通データベース(平成20年度報告書:2003~2006年)の成績との比較検討した。

尚、当院では気管挿管の適応に関する明らかな基準は設けておらず、各担当医の判断に委ねている。また、呼吸窮迫症候群(RDS)の診断に関しては、臨床症状と胸部X線所見で行い、胃液を用いたマイクロバブルテスト

は実施していない。

主要な合併症と治療内容に関しては、Microsoft Excel 2007を用いて統計学的処理を行った。 χ^2 検定により母比率の差を検定した(有意水準0.05)。

結 果

表1に今回の対象となったVLBWI 273例と全国共通データベースの背景因子を示す。在胎週数や出生体重などの患者背景はほぼ同様であったが、周産期背景については当院では全国と比較して臨床的絨毛膜羊膜炎(28.9% VS 17.1%)が多く、母体ステロイド投与(27.5% VS 37.2%)が少なかった。

図1に年別入院数、図2に在胎週数別入院数を示す。対象期間の全入院数は1,588例であり、VLBWIの入院は全入院の17.2%を占めた。また、在胎週数別でみると、在胎24~28週の入院数には大きな変化はみられないものの、2006年以降には在胎24週未満の入院例がなかった。図3に当院における年別の死亡退院数を示す。2003~2005年には死亡率が20%を超えていたが、2006年以降の死亡率は明らかに低下していた。つまり、2005年までの死亡数が34例と全死亡数の82.9%を占めており、さらに、2006年以降の死亡例は18トリソミーなどの先天異常が大半を占めていた。

表2に主要な合併症に関する当院と全国の比較を示す。当院では呼吸窮迫症候群(78.4% VS 53.3%)、慢性

表1 症例の背景

	当院	全国
在胎週数(週)	28.9*	29.0
出生体重(g)	1,050	1,029
院外出生(%)	3.3	11.3
多胎(%)	27.5	28.8
前期破水(%)	26.0	27.4
臨床的絨毛膜羊膜炎(%)	28.9	17.1
母体ステロイド投与(%)	27.5	37.2
胎児機能不全(%)	31.8	28.7
1分Apgar score(点)	5.3	6.0
5分Apgar score(点)	7.0	8.0
先天異常(%)	4.0	6.8

*在胎週数不明の2例を除く

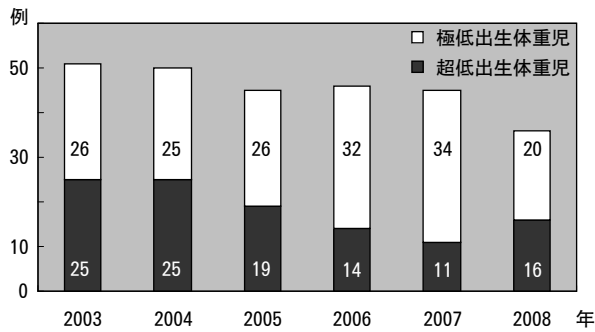


図1 年別入院者数

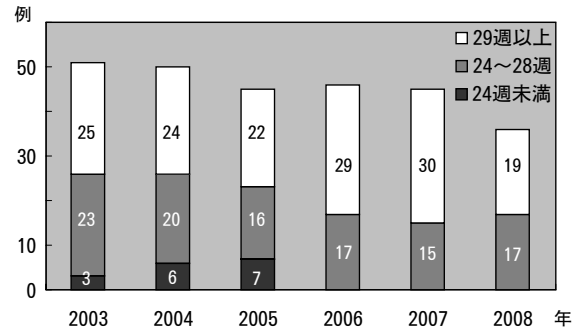


図2 在胎週数別入院数

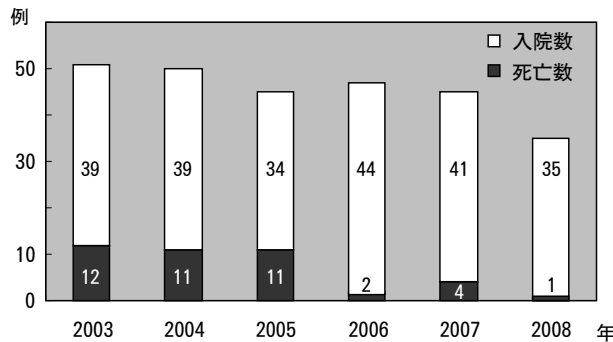


図3 年別死亡退院数

表2 主要な合併症

	当院(%)	全国(%)
呼吸窮迫症候群 (RDS)*	78.4	53.3
慢性肺疾患 (CLD)	36.2	33.0
動脈管開存症 (PDA)	26.4	30.8
敗血症	5.9	7.3
消化管穿孔	1.5	2.2
脳室内出血 (IVH)	15.4	13.8
脳室周囲白質軟化症 (PVL)	4.8	4.0

*有意差あり

表3 主要な治療内容

	当院(%)	全国(%)
気管挿管*	64.8	55.0
人工肺サーファクタント	54.9	54.1
在宅酸素療法	5.1	4.7
PDA に対するインドメタシン*	20.5	30.5
PDA 結紮術*	25.0	15.8
晩期循環不全ステロイド療法*	15.2	5.5
ROP に対する光凝固術	22.0	19.0

PDA：動脈管開存症，ROP：未熟児網膜症
*有意差あり

肺疾患:CLD (36.2% VS 33.3%) の発症が全国平均より多く、動脈管開存症：PDA (26.4% VS 30.8%)、敗血症 (5.9% VS 7.3%)、消化管穿孔 (1.5% VS 2.2%) の発症が全国平均より少なかった。また、脳室内出血 (15.4% VS 13.8%) と脳室周囲白質軟化症 (4.8% VS 4.0%) は全国平均と同程度であった。統計学的に有意差がみられたのは RDS のみであった。

表3に主な治療内容に関する当院と全国の比較を示す。気管挿管 (64.8% VS 55.0%) の割合が全国平均を大きく上回ったが、人工肺サーファクタント (S-TA) 投与 (54.9% VS 54.1%) は全国平均と同程度であった。在宅酸素療法導入率 (5.1% VS 4.7%) は全国平均よりもやや高かった。また、PDA に対するインドメタシン投与 (20.5% VS 30.5%) の割合が全国平均より低い一方

で、PDA 結紮術 (25.0% VS 15.8%) の割合は全国平均より高かった。しかし、2007年以降には当院で PDA 結紮術を施行した症例は1例もなかった。さらに、晩期循環不全に対するステロイド治療 (15.8% VS 5.5%) と未熟児網膜症に対する光凝固術 (22.0% VS 19.0%) の割合は全国平均より高かった。統計学的に有意差がみられたのは気管挿管、インドメタシン投与、PDA 結紮術、ステロイド治療であった。

考 察

近年の周産期医療の進歩は目覚ましいものがあり、わが国の全国統計でも生育限界といわれている在胎24週未満の超早産児や出生体重 500g 未満の児の短期予後は年々

改善傾向にある¹⁾²⁾³⁾。また、2003年からは総合周産期母子医療センターの指定を受けた施設およびそれに準ずる施設で管理された VLBWI を周産期母子医療センターネットワークの共通データベースに登録し、経年的にデータを蓄積して、その結果の分析からわが国の新生児医療水準を評価するとともに、医療水準を向上させる因子の検討が行われている。

当院は1998年に福岡県の総合周産期母子医療センターに指定され、2003年から共通データベースへのデータ提出を開始した。今後、この共通データベースを上手く活用していくことで、当院の治療成績のさらなる向上に役立てる必要がある。

今回の検討では、死亡率に関しては15%を超えており、全国平均(10.0%)よりも悪い成績であった。しかし、前期(2003~2005年)が23.3%(34/146)、後期(2006~2008年)が5.5%(7/127)と明らかに後期で低下していた。また、後期では在胎24週未満の超早産児の出生が全くなかったため、在胎24~28週の死亡率に限定して比較したところ、前期が32.2%(19/59)、後期が4.1%(2/49)とやはり著明に低下していた。後期の死亡例の激減は、当院の新生児部門の医療水準の向上及び産科部門における周産期管理水準の向上を反映しているのかもしれない。

VLBWI の合併症に関しては、RDS が全国平均よりも有意差をもって多かった。通常、RDS の確定診断として胃液を用いたマイクロバブルテストが実施されるが⁴⁾、当院では RDS の診断を臨床症状と胸部X線所見のみで簡便に診断を行っているため、過剰な診断がなされている可能性がある。また、当院では胃液の SpA (サーファクタントプロテインA) を測定しているが、結果が判明するまでに1週間以上を要することから、治療を決定する手段として利用することはできない。RDS の治療に関して、当院での気管挿管の割合が全国平均よりも有意差をもって高い一方で、S-TA 投与が全国平均と同等であった事実は、我々が nasal DPAP を上手く活用できていない可能性を示唆した。つまり、気管挿管のみで呼吸状態が改善した児の大部分は、nasal DPAP が有効であったかもしれないのである。気管挿管を用いた陽圧換気に伴う air leak や肺損傷などの合併症を配慮すれば、不要な気管挿管は避けるべきである。今後、当院における RDS のより適切な診断と治療のためには、マイクロバブルテスト実施と nasal DPAP の適切な使用が不可欠である。

CLD に関しても全国平均よりやや多かった。病型分類では、RDS を先行する I 型と II 型が92.9%と大半を占めた。在宅酸素療法を余儀なくされた症例も全国平均よりやや多く、ほとんどが CLD I 型であった。超早産児が救命可能となったことで全国的にも CLD I 型が増加

しているものの、有効な治療法が未だ確率されていないため、予防法としての肺保護戦略に基づく人工呼吸器の選択や肺の炎症軽減のためのステロイド投与などが重要視されている⁵⁾。

当院における敗血症、PDA、消化管穿孔の発症率については、有意差こそなかったものの全国平均値より少ない値であった。死亡の主要な原因となる敗血症の致死率は、当院でも43.8%と高率であった。予後の改善のためには、早期発見と適切な治療、なによりも予防が重要であることから、常に母体情報を正確に把握し感染症の発症を予測しておくと共に、院内感染予防のための手指衛生や環境整備の徹底が重要である。消化管穿孔は周産期の低酸素血症による部分的腸管虚血のために起こると考えられている⁶⁾。当院における消化管穿孔の症例は、他院で診断され手術目的で新生児搬送された児がほとんどであった。PDA に対するインドメタシン投与の割合は全国データより有意差をもって少ない反面、PDA 結紮術の割合は全国平均よりも有意差をもって高かった。さらに、2007年より院内での PDA 結紮術が不可能となったことを契機として、1例も PDA 結紮術を要した症例はなかった。このことは、2006年までは手術適応の判断が過剰であった可能性を示唆するものの、院内での手術が不可能になったことで過度の水分制限による長期の低栄養状態を患児に強いる結果となっていることは疑う余地がない。近年、より早期の積極的な栄養管理が児の長期予後を改善することが示唆されており⁷⁾、PDA に対する内科的な治療を延々と続けることは時代に逆行していることに等しい。我々は、この治療戦略の変化が児の長期的な予後にどのように影響したのかを確実に評価していく義務がある。

脳性麻痺や精神運動発達遅滞の危険因子である IVH や PVL の頻度は全国平均と同程度であった。全国データと同様に当院においても IVH の頻度は減少してきているが、周産期管理の向上とともに在胎24週未満の超早産児の出生も増加しているため IVH の予防は今後も重要な課題となるであろう⁸⁾。また、PVL の発症には出生前、周産期、出生後などさまざまな要因がある。早産、多胎の予防とともに、出生後の管理においては脳血流変動の原因となる不安定な循環動態(症候性 PDA による脳血流減少、過換気による低炭酸ガス血症、徐脈を伴う無呼吸発作、晚期循環不全)を避けることが肝要である⁹⁾。

晚期循環不全は、原因として副腎不全が疑われるものの、未だ病因、病態は不明な点が多い¹⁰⁾。当院での晚期循環不全に対するステロイド療法は、有意差をもって全国平均を上回っており、疾患概念の普及に伴い症例数が急増する傾向があった。今後は多施設共同研究により本症の病態を解明することで、適切な診断基準と治療法の

確立が待たれる。

結 語

今回の検討から当院のVLBWIの短期予後に関しては、未だ満足できる結果とは言い難い。今後も定期的なデータ解析を継続し、全国成績に劣るデータの改善を目指していく必要がある。

尚、本論文の要旨は第54回日本未熟児新生児学会学術集会（平成21年11月、横浜）において発表した。

文 献

- 1) 日本小児科学会新生児委員会新生児医療調査小委員会. わが国の主要医療施設におけるハイリスク新生児医療の現状 (1991年1月)と新生児死亡率 (1990年1~12月). 日児誌 1991; 95: 2454-2461.
- 2) 日本小児科学会新生児委員会新生児医療調査小委員会. わが国の主要医療施設におけるハイリスク新生児医療の現状 (1996年1月)と新生児死亡率 (1995年1~12月). 日児誌 1996; 100: 1931-1938.
- 3) 日本小児科学会新生児委員会新生児医療調査小委員会. わが国の主要医療施設におけるハイリスク新生児医療の現状 (2001年1月)と新生児死亡率 (2000年1~12月). 日児誌 2002; 106: 603-613.
- 4) Chida S: A stable microbubble test for antenatal and early neonatal diagnosis of surfactant deficiency. Robertson B, et al: Surfactant Therapy for Lung Disease, Marcel Dekker, New York, pp107-120, 1995.
- 5) 南 宏尚, 田村正徳: 新生児の慢性肺疾患2005年全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業, pp17-21, 2007.
- 6) Lloyd JR: The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. J Pediatr Surg 4: 77-84, 1969.
- 7) Karen S: Early aggressive nutrition in extremely low birth weight infants. 日本未熟児新生児学会雑誌 22, 2010, 7-12.
- 8) 平野慎也, 藤村正哲, 楠田 聡: 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防 (ランダム化比較試験). 日本小児臨床薬理学会雑誌 20(1): 98-102, 2007.
- 9) 藤本伸治, 戸刈 創: 脳室周囲白質軟化症. 小児科診療 62: 1756-1760, 1999.
- 10) 中西秀彦: 超早産児における晩期循環不全と慢性肺疾患との関係. 日本未熟児新生児学会雑誌 16, 2004, 43-51. (平成22. 4.14受付, 22. 6.15受理)