

Retrospective Study about the Short-term Prognosis of Extremely Low-Birth-Weight Infants

Ryutaro KINOSHITA^{1,2}), Toshiko MORI^{1,2}), Makoto TSUTSUMI^{1,2}),
Shinkai INOUE^{1,2}), Masatoshi NAKAMURA^{1,2}), Eiji OHTA^{1,2}),
Tatsuhiko KAWARABAYASHI³) and Shinichi HIROSE^{1,2})

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

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

³) *Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

Abstract: We examined the short-term prognosis of extremely low-birth-weight infants (ELBWI) who were admitted to our NICU from 2001 through 2005. Sixty-eight of 105 infants (64.7%) survived and were discharged from our unit. The survival rate of the infants who were born in the 22nd and 23rd gestational weeks was 22.2%, while that of infants who were born in the 26th week or later was 83%. A total of 24 infants (64.9%) in the fatal cases died within the first 7 days of life. Ten of the cases were died within 24 hours after birth. Survivors who had been born in the 26th week of gestational age or earlier showed abnormalities in their MRI findings. Based on the above findings, it is therefore important to further improve the management for high risk delivery in order to prevent early neonatal death.

Key words: Extremely-low-birth-weight infant, Short-term prognosis, Neonatal intensive care unit, High risk neonate medical service

超低出生体重児の短期予後に関する後方視的研究

木下竜太郎^{1,2}) 森 聡子^{1,2}) 堤 信^{1,2})
井上 真改^{1,2}) 中村 公紀^{1,2}) 太田 栄治^{1,2})
瓦林達比古³) 廣瀬 伸一^{1,2})

¹) 福岡大学病院総合周産期母子医療センター新生児部門

²) 福岡大学医学部小児科

³) 福岡大学医学部産婦人科

要旨: 2000年～2005年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入院した超低出生体重児の短期予後について後方視的に検討した。入院数105例のうち生存退院した児は68例(生存率64.7%)だった。在胎23週以下での生存率は22.2%で、26週以上では80%以上だった。早期新生児期に死亡した児は24例で死亡例全体の64.9%を占めており、またその内の10例(27.0%)が生後24時間以内の死亡であった。生存退院した児でも在胎週数26週未満では中枢神経合併症などの後障害を示唆する所見が33.3%にみられた。今後の早期新生児死亡を減らすためにはハイリスク妊娠の早期発見と分娩時期の決定を一緒に検討していくなど産科医と新生児科医の連携が不可欠であると考えた。

キーワード: 超低出生体重児, 短期予後, 新生児特定集中治療室, ハイリスク新生児医療

はじめに

福岡大学病院総合周産期母子医療センターは1998年12月に新生児部門の病床を29床（新生児特定集中治療室認可ベットを9床）に増床し，厚生労働省により福岡県の総合周産期母子医療センターに指定された．これにより福岡市の中核施設として総入院児数は年間300例を超え，ハイリスク分娩数も増加の一途である．

今回2001年から2005年の当院総合周産期母子医療センター新生児部門（以下 NICU）での超低出生体重児（以下 ELBWI）の短期予後について調査を行った．また我々が以前に報告した ELBWI 短期予後（1991～2000年）との比較を行ったので報告する．

対象と方法

2000年1月1日より2005年12月31日までに福岡大学病院 NICU に入院した ELBWI のうち染色体異常を除いた計105例の NICU 退院時の短期予後について診療録より後方視的に検討した．対象児は生後24時間以内に入院した児とし，手術等の目的でそれ以降に転院してきた児は除外した．有意差検定には un-paired t 検定と 二乗検定を用い $p < 0.001$ を有意とした．

対象となった ELBWI 105例のプロフィールを表1に示す．対象の出生体重，在胎週数はそれぞれ平均で727g，26.4週であり，全例が院内出生であった．多胎症例は双胎21組で31例，品胎1組で1例，要胎1組4例だった．

結 果

1. 生存率

生存群と死亡群のプロフィールを表2に示す．

105例中生存退院は68例（生存率64.8%），死亡退院は

37例であった．予後別のプロフィールでは，出生体重，在胎週数，Apgar score 1 分値・5 分値で統計学的有意差があったが，その他では有意差はなかった．

在胎週数別の入院数とその生命予後を図1に示す．23週以下の群では22.2%と生存率が低かった．24及び25週の群では生存率は56.7%となり，26週以上では82.5%であった．次に出生体重別の入院数とその予後を図2に示す．500g 未満の児では1例のみ救命することができていた．600g 台を境に生存率は急激に改善し，700g 以上となると80%を超える生存率が得られていた．

2. 死亡原因

死亡例37例の死亡日齢は0～42であった．死亡日齢により早期新生児死亡（日齢7未満），後期新生児死亡（日齢7以降日齢28未満），乳児死亡（日齢28以降）の3群に分けてその原因を表3に示した．早期新生児死亡が全体の64.9%と約2/3を占めた．早期新生児死亡では，出生後24時間以内に死亡した症例が10例（41.7%）あり，その原因は未熟肺や双胎間輸血症候群，敗血症などで蘇生への反応が乏しいものであった．日齢28以降の死亡例は2例とも慢性肺疾患による呼吸不全であった．

表1 症例のプロフィール (n = 105)

出生体重	727 ± 170g (316 ~ 998)
Small for gestational age	38例
在胎週数	26.42週 ± 2.47週 (22週0日 ~ 32週6日)
男女比 (M/F)	42/63例
母体搬送	79例
多胎症例	36例
分娩様式 (経膈/帝王切開)	27/78例
予後 (生存/死亡)	68/37例
Apgar score (1分)	3.90 ± 2.51点
Apgar score (5分)	5.69 ± 2.51点

表2 予後によるプロフィール対比

	生存 (n = 68)	死亡 (n = 37)	p value
出生体重	803 ± 131g (498 ~ 998)	588 ± 145g (316 ~ 875)	< 0.0001
Small for gestational age	26例	12例	0.5545
在胎週数	27.2週 ± 2.3週 (22週4日 ~ 32週6日)	25.0週 ± 2.1週 (22週0日 ~ 32週0日)	< 0.0001
男女比 (M/F)	27/41例	15/22例	0.8171
母体搬送	53例	26例	0.3843
多胎症例	24例	12例	0.7679
分娩様式 (経膈/帝王切開)	14/53例	13/24例	0.1033
Apgar score (1分)	4.62 ± 2.31点	2.59 ± 2.34点	< 0.0001
Apgar score (5分)	6.56 ± 2.08点	4.06 ± 2.47点	< 0.0001

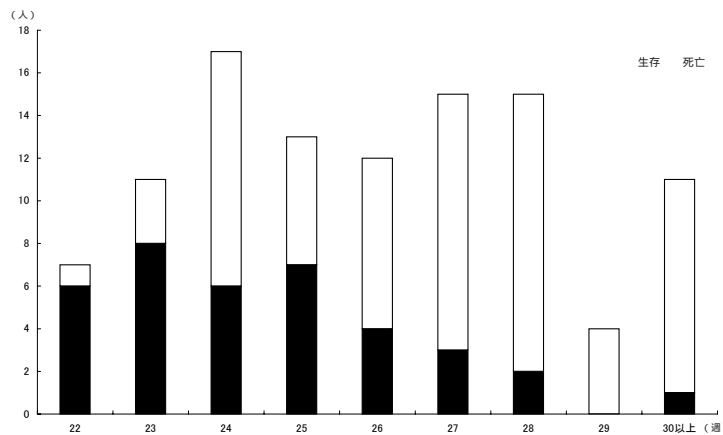


図1 在胎週数別生命予後

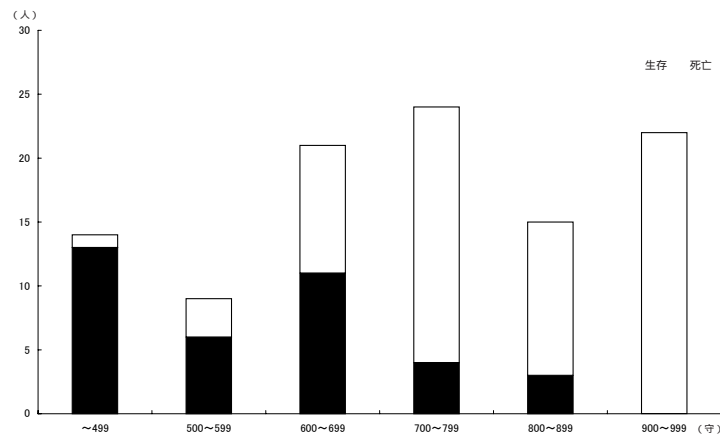


図2 出生体重別生命予後

表3 死亡日齢による死亡原因 (n = 37)

	早期新生児期 (n = 24)	後期新生児期 (n = 11)	乳児期 (n = 2)
呼吸不全	9	2	2
敗血症	3	4	
脳内出血	7	3	
双胎間輸血症候群	3	1	
その他	2	1	

3. 生存例

生存例79例を中村ら¹⁾の全国調査に準じて在胎週数26週以上とそれ未満の2群に分けて統計学的に有意差検定を行った。これら2群の退院時の修正週数とその合併症を表4に示した。

退院時期は修正在胎週数でみると、出生時の在胎週数の大きな群で有意に早かった。合併症に関しては入院中に硝子体手術に至った未熟児網膜症(ROP)症例が5例であった。いずれも26週未満であり、統計学的に有意差

がみられた。聴性脳幹反応(ABR)では異常が16例のみであった。異常所見の多くは30dBでの反応不良例がほとんどであり、高度難聴を疑わせる70dB以上の反応不良例は少なかった。呼吸状態に関しては、25週で出生し壊死性腸炎のため頻回の腹部手術を要した1例に気管切開を必要とし、在宅酸素(HOT)を要する慢性肺疾患(CLD)の症例は7例であった。

ELBWI全例に施行している退院時の頭部MRIの所見を表5に示す。異常所見は65例中22例にみられた。そ

表4 生存例の退院時合併症

	在胎26週未満 (n = 19)	在胎26週以上 (n = 46)
退院時修正週数*	55.62週 ± 16.80週 (41週1日 ~ 121週4日)	46.30週 ± 4.53週 (39週5日 ~ 59週4日)
光凝固術例	15	19
硝子体手術例*	5	0
ABR 異常	7	9
在宅酸素療法	5	2

ABR : auditory brainstem respons : 聴性脳幹反応
転院となった3例を除く(重複あり) *p < 0.05

表5 MRI 所見 (n = 65)

	在胎26週未満 (n = 19)	在胎26週以上 (n = 46)
Immature brain	11	31
Periventricular leukomalacia	2	5
Intraventricular hemorrhage	3	5
脳室拡大	4	3
その他	1	2

転院となった3例を除く(重複あり)

の内訳は、脳室周囲白質軟化症(PVL)7例、Subependymal hemorrhage(SEH)を含む脳室内出血(IVH)8例、脳室拡大7例であった。脳室拡大をともなったIVHの症例でシャント術や反復腰椎穿刺を必要とした例はなかった。在胎26週未満では8例(42.1%)に将来的に発達障害を示唆するPVLやIVHや脳の髄鞘化異常による脳室拡大等の異常所見が認められた。

考 察

21世紀に入り、我が国の全国統計でも以前までは生存限界とされていた在胎22週及び23週の救命率が改善し²⁾、また、出生体重が300g台の新生児が救命され話題となった。しかし救命できたとしてもその中期・長期予後では精神運動発達遅滞や慢性肺疾患による呼吸障害などの重篤な後遺症を残していることが明らかになっており³⁾⁻⁵⁾、“後遺症なき生存”を目指した医療に注目が集まっている。このため新生児領域においてもエビデンスに基づく治療方針の選択が重要視されるようになった。蘇生法に関しては、米国のAHA 2000 guidelineやNeonatal Resuscitation Program(NRP)の発表以降全国的に普及し、我が国においても2007年から独自の新生児心肺蘇生法(NCPR)講習会が始まっている⁶⁾。呼吸管理に関してはCLDを防ぐ為の人工呼吸器の換気モードの選択や呼吸理学療法などが行われるようになった。NICUの環境面においてはCDC guidelineに基づく手指衛生や環境整備が取り入れられている。栄養面に

関しては、超早期授乳と積極的経静脈栄養の併用などが以前にもまして進められている⁷⁾。

このように2000年以降の新生児医療はエビデンスに基づいた治療方針の選択が広く普及しており、全国の施設の治療水準が平均化されつつあると言っても過言ではない。

我々の施設においても2001年から2005年の間に数多くのトピックスを取り入れ、治療に反映してきた。治療面に関しては、Lung protective strategyに沿って新型の人工呼吸器や一酸化窒素吸入療法を導入し、重症新生児仮死児に対する脳低体温療法も行っている。環境面でも院内感染対策として手洗いを強化し、また手袋を導入した。積極的中心静脈栄養を行うにあたり調剤もクリーンベンチで行うようになった。

今回行った我々の施設のELBWI治療成績を2000年に行われた全国調査⁸⁾と比べてみると当院の500g未満の死亡率は7.7%であり全国統計が40.5%であることから良好な成績のようにみられるが500g以上となるとその死亡率は26.4%であり全国平均の2倍以上であった(図2)。しかし治療成績を単に死亡率のみで比較することには問題がある。在胎週数による補正や、多胎などの周産期背景、総合周産期母子医療センターなどの施設ランクによる患者重症度の偏りなどを考慮する必要があるだろう。我々が以前に報告した当院における1991年から2000年のELBWI短期予後⁹⁾との比較では死亡率自体は変わらないものの入院総数は約1.5倍になっており、福岡市の中核病院としてより重症な疾患が集まった結果

と推測された（表1）。プロフィールで見ると前回と同様に生存率を上げるものとして、在胎週数があり、出生体重が重く、Apgar scoreが高いことが示唆された（表2）。また特に今回の在胎22及び23週の生存率が9.1%から22.2%と大きく改善していた（図1）。死亡原因に関しては新生児期後期の敗血症による死亡が激減しており、新しい“後遺症なき生存”への対策の結果と推測された（表3）。その一方で在宅酸素が必要な重症のCLDの児や気管切開を要した児、硝子体手術を要した児の数は増加しており、より重症な児を救命し得た反面、重度の後遺症を残した児も増えていた（表4）。しかし将来的に精神運動発達に遅れを来すリスクの高いPVLは在胎26週未満の児で前回の統計と比べると明らかに減少していた（表5）。慢性肺疾患となり在宅酸素などが必要となる患者数が増加しているのは全国的にもみられている傾向⁵⁾で今後の重大な課題であろう。

当科におけるELBWIの短期予後は全国調査と比較しても未だ満足できる成績ではない。しかし23週以下の予後は以前よりもかなり改善している。死亡例の内10例は24時間以内の死亡であり、出生後の治療が全く無効であった。このような児の生存率を改善させることが今後の課題といえる。そのためにはいっそうの産科医との連携が不可欠であり、ハイリスク妊娠の早期発見と分娩時期の決定を一緒に検討していく必要がある。

当院におけるELBWIの治療成績を向上させるためには、妊娠管理からの産科医と新生児科医の連携が重要である。また、今後はこれらの児の長期予後を検討し、さらなる評価と詳細なフォローアップ体制の構築が必要である。

文 献

- 1) 中村 肇, 上谷良行, 小田良彦・他: 超低出生体重児の3歳時予後に関する全国調査. 日児誌 99: 1266-1274, 1995.
- 2) 廣間武彦, 中村友彦, 田村正徳・他: 全国調査の結果からみた成育限界. 小児科 46: 2087-2092, 2005.
- 3) 上谷良行, 藤村正哲: 2000年出生の超低出生体重児3歳時予後の全国調査集計結果. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する周産期医療センターネットワークの構築に関する研究. 平成16年度研究報告書, 2005.
- 4) 上谷良行: 2000年出生の超低出生体重児6歳時予後の全国調査集計結果. 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する周産期医療センターネットワークの構築に関する研究. 平成18年度研究報告書, 2006.
- 5) 南 宏尚, 田村正徳・他: 2005年度慢性肺疾患全国調査(速報)2000年度出生児調査との比較. 周産期新生児誌 43: 328, 2007.
- 6) 田村正徳: Consensus 2005に基づく日本版新生児心肺蘇生法ガイドラインとその普及のための講習会推進事業. 日児誌 112: 1-7, 2008.
- 7) 野渡正彦: 超低出生体重児の超早期母乳育児とNEC. 周産期医学 31: 1349-1353, 2001.
- 8) 堀内 勤, 猪谷泰史, 大野 勉・他(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)と新生児期死亡率(2001年1~12月). 日児誌 106: 603-613, 2002.
- 9) 森 聡子, 木下竜太郎・他: 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おける超低出生体重児の短期予後(1991~2000年). 福岡大医紀 32: 147-151, 2005.
(平成20. 5.30受付, 20. 6.30受理)