

Retrospective Study about the Short-term Prognoses of Very Low Birth Weight Infants in Our NICU

Toshikazu NIIMI^{1),2)}, Eiji OHTA^{1),2)}, Yasuhiro ONDA¹⁾,
Hiroyasu KAWANO^{1),2)}, Takashi SETOUE²⁾, Masatoshi NAKAMURA²⁾,
Shinichi HIROSE^{1),2),3)}

¹⁾ *Department of Pediatrics, Fukuoka University Hospital*

²⁾ *Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital*

³⁾ *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

Abstract

We examined the short-term prognoses of 269 very low birth weight infants in our NICU between 2010 and 2014. The mortality rate in our NICU was 5.2%, which was roughly equal to the national average (6.2%). Among the major neonatal diseases, respiratory distress syndrome occurred more frequently at our institution compared to the national average, and the difference was significant. Intraventricular hemorrhage occurred less frequently compared to the national average, and the difference was significant. Tracheal intubations and treatments for retinopathy of prematurity occurred more frequently in our NICU compared to the national averages for the same conditions, and the differences were significant. The overall short-term prognosis of very low birth weight infants in our NICU was equal to the rates published in the common national database. In contrast, our data were inferior to the national average with respect to complication rates and treatment about the contents. It is ultimately necessary to improve these outcomes. Therefore, we plan to perform additional studies on the long-term prognoses of very low birth weight infants in our NICU so that we may continue to monitor our progress.

Key words: Very low birth weight infant, Antenatal corticosteroid therapy, Indomethacin prophylaxis, Fresh frozen plasma

福岡大学病院 NICU における極低出生体重児の短期予後の検討

新居見俊和^{1),2)} 太田 栄治^{1),2)} 音田 泰裕¹⁾
川野 裕康^{1),2)} 瀬戸上貴資²⁾ 中村 公紀²⁾
廣瀬 伸一^{1),2),3)}

¹⁾ 福岡大学病院小児科

²⁾ 福岡大学病院 総合周産期母子医療センター新生児部門

³⁾ 福岡大学医学部小児科

要旨: 過去5年間(2010~2014年)の当院における極低出生体重児(VLBWI)269例の短期予後について検討した。当院の死亡率は5.2%で、全国平均(6.2%)と同等であった。合併症に関しては、当院では呼吸窮迫症候群が全国より有意に多かったが、脳室内出血は全国より有意に少なかった。治療に関しては、気管挿管と未熟児網膜症に対する治療の割合が全国より有意に高い一方で、在宅酸素療法の割合は全国より

有意に低かった。

今回の検討では、当院のVLBWIの短期予後は全国平均に達しているという結果であった。しかしながら、合併症や治療内容に関しては、全国に勝るデータがみられる一方で、呼吸窮迫症候群、気管挿管について未だ全国に劣るデータがみられることも明らかとなった。今回のデータ解析を踏まえて、全国に劣るデータの改善を目指すべく、今後の管理方法の見直しを検討する。

キーワード：極低出生体重児，早産児出生前の母体ステロイド投与，生後早期のインドメタシン予防投与，新鮮凍結血漿の分割使用

はじめに

福岡大学病院（以下、当院）は1998年12月に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の指定を受けた。2004年厚生労働科学研究で藤村班は「総合周産期母子医療センターネットワーク」の構築及びフォローアップ体制、多施設ランダム化比較試験における児の予後評価に関する研究を開始した。また、楠田らは2003年より新生児臨床研究ネットワーク（Neonatal Research Network; NRN）の周産期母子医療センターネットワークデータベースを用いて、極低出生体重児（very low birth weight infant; VLBWI）の情報収集を行っており、当院では2003年よりデータを提出している。当院の現状や今後の課題を把握することを目的に2010年から2014年に出生したVLBWIの短期予後についてNRNのデータベースと比較検討した。

対象と方法

2010年1月から2014年12月までの5年間に当院NICUへ入院した入院患者の総数は1,400例であった。このうち、VLBWI 269例を対象とした。尚、当院は2011年1月の新病棟移転に伴い、NICU 9床から15床、GCU 20床から30床に増床している。今回、退院までの短期予後に関して、NRN全国共通データベース（2010~2014年）（<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/>）の成績との比較検討を行った。なお、症例の背景に関しては多胎、前期破水、臨床的絨毛膜羊膜炎、母体ステロイド投与、胎児機能不全について、 χ^2 検定により母比率の差を検定した（有意水準<0.05）。また、主要な合併症と治療内容に関しても χ^2 検定を行った。

結果

対象期間の全入院数は1,400例であり、VLBWIの入院は全入院の19.2%を占めた。年別入院数（図1）でみ

ると、2011年の増床以降にVLBWIの入院数が倍増していた。在胎週数別でみると（図2）、毎年28週以降の児が過半数を占めることが多かったが、2014年では在胎24~28週の児が51%を占めていた。

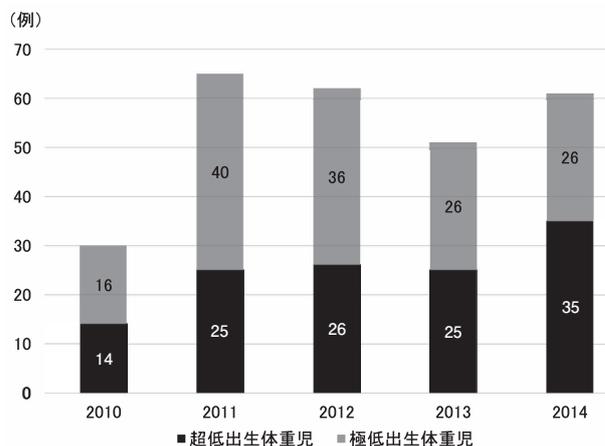


図1 VLBWIの年別入院患者数
2010年~2014年に当院NICUへ入院した極低出生体重児の年別入院患者数

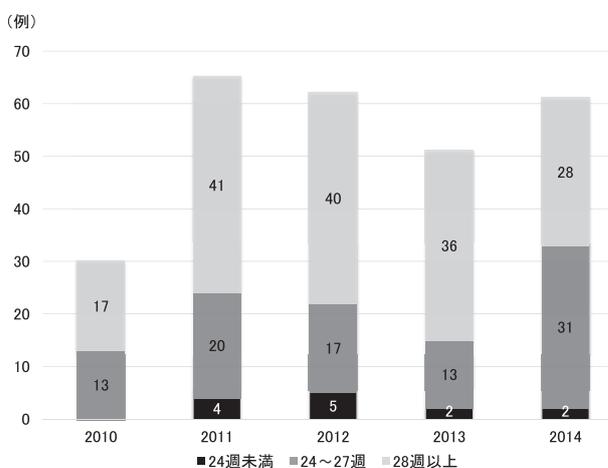


図2 VLBWIの在胎週数別入院患者数
2010年~2014年に当院NICUへ入院した極低出生体重児を在胎週数別の入院患者数

表1に今回対象となったVLBWI 269例と全国共通データベースの背景を示す。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母体ステロイド投与は有意に少なかった（42.4% vs 52%）。

表2に主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（respiratory distress syndrome: RDS）が全国平均より多く（66.9% vs 55.2%）、脳室内出血（intraventricular hemorrhage: IVH）の発症は全国平均より少なかった（5.6% vs 12%）。また、慢性肺疾患（chronic lung disease: CLD）、動脈管開存症（patent ductus arteriosus: PDA）及び敗血症、消化管穿孔、死亡率は全国平均と同程度であった。統計的な有意差がみら

れたのはRDSとIVH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。気管挿管の割合は全国平均より高かったが（63.4% vs 55.4%）、在宅酸素療法（home oxygen therapy: HOT）の割合は全国平均より低かった（2.6% vs 6%）。人工肺サーファクタント（S-TA）投与、PDAに対するインドメタシン投与とPDA結紮術、晩期循環不全（late-onset circulatory dysfunction: LCD）に対するステロイド療法は全国と同程度であった。また、未熟児網膜症に対する治療の割合は全国平均を大きく上回った（20.4% vs 11.8%）。統計的に有意差がみられたのは、気管挿管及び在宅酸素療法、未熟児網膜症に対する治療であった。

表1 症例の背景

	当院 (n=269)	全国 (n=25,445)
在胎週数 (週)	28.4	29.1
出生体重 (g)	1,014	1,044
院外出生 (%)	0.7	5.8
多胎 (%)	23.5	22.4
前期破水 (%)	27.2	26.2
臨床的絨毛膜羊膜炎 (%)	13.3	16.1
母体ステロイド (%)	42.4*	52
胎児機能不全 (%)	31	25.8
1分 Apgar score (点)	5	5.6
5分 Apgar score (点)	8	8
先天異常 (%)	3.7*	7

*有意差あり (p<0.05)

表2 主な合併症

	当院 (%)	全国 (%)
呼吸窮迫症候群 (RDS)	66.9*	55.2
慢性肺疾患 (CLD)	41.3	37.8
動脈管開存症 (PDA)	35.7	34.4
敗血症	8.2	7.6
消化管穿孔	0.7	1.8
脳室内出血 (IVH)	5.6*	12
脳室周囲白質軟化症 (PVL)	3.7	2.8
死亡率	5.2	6.2

*有意差あり (p<0.05)

表3 主な治療内容

	当院 (%)	全国 (%)
気管挿管	63.4*	55.4
人工肺サーファクタント	57.6	54.8
在宅酸素療法	2.6*	6
PDAに対するインドメタシン	36.8	33
PDA結紮術	27.1	16.2
晩期循環不全ステロイド療法	8.2	8.2
未熟児網膜症に対する治療	20.4*	11.8

*有意差あり (p<0.05)

考 察

周産期及び新生児医療の進歩により、VLBWIの救命率は年々改善している。また、わが国の全国統計では在胎24週未満の超早産児や出生体重500g未満のより未熟な児の短期予後に関しても年々改善傾向にある^{1),2),3)}。井上の報告⁴⁾にあるように2003～2008年の当院におけるVLBWIの短期予後は、全国平均と比較して悪い成績であった(死亡率:15% vs 10%)。しかしながら、今回の検討では、2011年増床後にVLBWIの入院数が著増しているにもかかわらず、その死亡率は全国平均に達していた。このことは、当院の周産期医療がようやく全国水準に達したことを反映しているものと考えられる。

当院におけるVLBWIの合併症に関しては、RDSが全国平均より有意に多かった。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、当院では2012年以前はRDSの診断を臨床症状と胸部X線所見のみで診断を行っていた。井上らの検討⁴⁾を踏まえて2013年よりマイクロバブルテストを導入し、臨床症状と胸部X線所見とマイクロバブルテストの結果からRDSの診断を行うこととした。しかしながら、マイクロバブルテスト導入前後でのRDSの診断率に関しては、導入前(2010～2012年)が69.1%(123/178)、導入後(2013～2014年)が65.2%(73/112)と有意な差はなかった。一方で、当院では母体へのステロイド投与が全国平均より有意に少なかった。早産児出生前の母体ステロイド投与がRDSの発症を減少させることが知られており⁵⁾、当院における母体ステロイド投与の少なさがRDS発症の危険因子となっている可能性が示唆された。また、RDSの治療に関しては、当院の気管挿管の割合が全国平均より有意に高い一方で、S-TA投与が全国平均と同等であったことは、我々がnasal directional positive airway pressure (DPAP) や nasal high flow (HF) を上手く活用できていないことを示唆しているかもしれない。つまり、気管挿管のみで呼吸状態が改善した児の大部分がnasal DPAPなどで対応できたのかもしれない。早産児においては、人工呼吸器によりatelectraumaやvolutraumaなどの肺損傷が起こると考えられている⁶⁾。これらの肺損傷は慢性肺疾患の一因となっており、予防するためにはより適切な呼吸管理が重要となる。そのためには、今後はRDSを予防するために母体ステロイド投与を積極的に実施すること、nasal DPAPやnasal HFの使用を実施していくことが重要であると考えた。

CLDに関しては全国平均と同程度であった。当院のCLDの病型分類では、RDSを先行するI型とII型が82.0%と大半を占めていることから、やはり当院で母体ステロイド投与が全国より少なかったことが大きく

影響している可能性がある。一方で、当院でのHOT導入率は全国平均より有意に低かった。NRNのCLD児におけるHOT施行率はⅢ、Ⅳ型で半数を占めているのに対し⁷⁾、当院では臨床的絨毛膜羊膜炎が少なく、CLDⅠ、Ⅱ型が大半を占めたことが低いHOT導入率の要因となっているのかもしれない。

当院におけるPDAの発症率、PDAに対するインドメタシン投与及びPDA結紮術の割合に関しては、全国平均と同程度であった。当院でのPDA管理については、PDAが症候化した場合にインドメタシン投与を実施する方針としている。また、2007年から院内でのPDA結紮術が不可能となり、PDA結紮術を必要とする症例はPDAの心臓外科治療が可能な施設への搬送を余儀なくされていた。この期間は可能な限り手術を避ける目的で、PDAが症候化する前にインドメタシン投与を行うことも多く、インドメタシンの効果がみられない際も投与を繰り返す傾向があった。つまり、治療環境の問題により過剰なインドメタシン投与を実施していた可能性が十分に考えられる。しかしながら、2012年以降は他院からの心臓外科医の派遣によって院内でのPDA結紮術が実施可能となっており、適切な時期に手術の選択ができる環境となっている。近年、IVH及び未熟児PDAの予防として生後早期のインドメタシン予防投与の効果が示されており⁸⁾、わが国でも同様にIVH及び未熟児PDAの発症を有意に減少させることが報告された⁹⁾。当院では、前回の検討においてPDAやIVHの合併率はすでに全国平均を達成していたため⁴⁾、生後早期のインドメタシン予防投与を実施して来なかったが、生後早期のインドメタシン予防投与を行うことでPDAの発症率を下げるができるかもしれない。

敗血症の発症率は全国平均と同程度であったが、当院で出生したVLBWIの死亡15名のうち、敗血症による死亡が7名(46.7%)を占めた。さらなる救命率の改善のためには、敗血症の早期発見と適切な抗菌薬治療、なにより水平感染予防が重要と考える。つまり、センター内の感染症サーベイランスにより細菌の検出状況やアンチバイオグラム(菌種別の抗菌薬感受性)を把握すること、徹底した手指消毒の実施、ディスポーザブル手袋やビニール製予防衣の着用、医療器具の個別化などの院内感染予防対策の徹底を継続していくことが肝要である。

消化管穿孔の発症率については、全国平均と同程度であった。当院での消化管穿孔の症例の多くは、SGA(small-for-gestational age)児に発症した胎便関連性腸閉塞であり、死亡例はみられなかった。消化管に影響を及ぼす可能性がある当院における急性期治療管理の概略は、定期的なグリセリン浣腸の施行、*Lactobacillus casei*を用いたprobioticsの投与、早期の経腸栄養開始、無理のないミルク増量、麻薬を用いたルーチンの鎮静を行わ

ないなどである。しかし、いずれも国内の多くの施設で行われていると考えられ、当院の治療管理が消化管穿孔の発症率にどのように寄与しているかの判断は難しい。

脳性麻痺や精神運動発達遅滞をもたらす危険のあるPVLやIVHの発症率に関しては、PVLは全国平均と同程度であり、IVHが全国平均より有意に低かった。近年、母体ステロイド投与や生後早期のインドメタシン予防投与によって全国的にもIVHが年々減少している。一方で、当院ではいずれの治療も積極的に行っていないにもかかわらず、IVHの頻度が少ないという結果であったことはとても興味深い。脳血流に影響を及ぼす可能性がある当院における急性期治療管理の概略は、minimal handlingの実践や間欠的陽圧換気による呼吸管理、平均血圧30mmHg前後を目標とした血圧管理、stress-velocityを指標とした循環管理などである。これらの管理もやはり全国的に広く実施されており、当院においてIVHの頻度が低い要因を説明できるものではない。また、当院は新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）の分割使用が製剤の凝固活性に大きく影響しないことを報告している¹⁰⁾。VLBWIにおいては1ドナーから4～8回のFFP分割使用が可能であり、当院における治療面での大きな特色と考える。つまり、頻回のFFP投与を躊躇なく施行できる環境にあることが、IVH発症率の低下に大きく寄与している可能性がある。近年、在胎24週未満の超早産児の出生数は増加しているが、より未熟な児において後遺症なき生存をめざすためには、IVHを予防することが第一歩となることは言うまでもない。在胎24週未満の児では、FFPのみならず赤血球や血小板の頻回の輸血を余儀なくされることが多いが、当院ではいずれの血液製剤についても分割使用が可能であり、当センターはVLBWIを管理する上でとても恵まれた治療環境にあると言える。

最後に、当院のLCDに対するステロイド療法に関しては、前回の検討では全国平均の約3倍であったものの⁴⁾、今回の検討では全国平均と同等となっていた。LCDはPVLや脳性麻痺のリスクファクターとされており、その病因や病態は未だに不明な点が多いが、相対的副腎機能不全が発症に関連していることが示唆されている。未だに施設間のLCD発症頻度に格差はあるものの、その診断基準と対応に関しては、新生児内分泌研究会が指針を作成している¹¹⁾。つまり、LCDに対しては、全国的に適切な管理が可能となっており、当院でも指針に基づいた管理を行ったことで、過剰な診断や治療が減少した可能性が示唆された。

結 語

今回の検討では、当院のVLBWIの短期予後は全国平

均を達成していた。しかし、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を改善していくことで、今後も当センターの周産期医療水準のさらなる向上を目指す必要がある。

尚、本論文の要旨は第62回日本新生児生育医学学会術集会（平成27年10月、埼玉）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 95; 2454-2461, 1991.
- 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（1995年1月）と新生児死亡率（1995年1～12月）. 日児誌 100; 1931-1938, 1996.
- 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 106; 603-613, 2002.
- 4) 井上真改, 太田栄治, 森井真理子, 瀬戸上貴資, 橋口千鶴, 堤信, 木下竜太郎, 中村公樹, 森聡子, 廣瀬伸一: 当院NICUにおける極低出生体重児の短期予後の検討. 福岡大医紀 37: 143-147, 2010.
- 5) Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 173: 322-35, 1995.
- 6) Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med 369: 2126-2136, 2013.
- 7) 藤村正哲. 超低出生体重児の慢性肺疾患: 成人後の慢性肺疾患のリスク. 厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)「周産期医療の質と安全のための研究」平成26年度.
- 8) Ohlsson A, Walia R, Shah SS: Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database Syst Rev: 2015 Feb 18; (2): CD003481.
- 9) 平野慎也, 藤村正哲, 楠田聡, 青谷裕文: 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). 日小児臨薬理会誌 20: 98-102, 2007.
- 10) 久保田邦典, 野間口由利子, 吉浦祥子, 川島博信, 熊川みどり, 雪竹浩, 丹生恵子: 新鮮凍結血漿の分割使用について. 日本輸血学会雑誌 51: 57-58, 2005.
- 11) 小山典久: 早産児晚期循環不全(早産児急性期離脱後循環不全). 新生児内分泌研究会(編): 新生児内

分泌ハンドブック 改訂2版, pp 40-52, メディカ出版 (大阪), 2014.

(平成 30. 7. 4 受付, 平成 30. 8. 27 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」