

【臨床・研究】

当院での在胎26週未満の超早産児の予後と課題

— 在胎22-23週と在胎24-25週出生児との2群間比較 —

か	とう	ふみ	ひで ¹⁾	あさ	の	たか	ひろ ²⁾	まつ	むら	わたる
加	藤	文	英 ¹⁾	浅	野	貴	大 ²⁾	松	村	渉 ²⁾
ほん	だ	こう	すけ ²⁾	おお	ぶ	さとし	聡 ²⁾	や	の	じゅん
本	田	耕	介 ²⁾	大	部	さとし	聡 ²⁾	矢	野	潤 ²⁾
あさ	い	こう	いち ²⁾	きく	ち	きよし	清 ²⁾	うえ	だ	とし
浅	井	康	一 ²⁾	菊	池	きよし	清 ²⁾	上	田	敏
もり	やま	まさ	し ³⁾	いわ	なり	おさむ	治 ³⁾			子 ³⁾
森	山	政	司 ³⁾	岩	成	おさむ	治 ³⁾			

キーワード：超早産児，超低出生体重児，予後

要 旨

2003年4月から2011年12月に当院新生児集中治療病棟に入院した在胎週数26週未満の超早産児38例の治療成績，予後を検討した。在胎22-23週群（12例），在胎24-25週群（26例）の生存率はそれぞれ41.7%，92.3%であった。在胎22-23週群の児では，生命予後のみならず，視覚予後や精神運動発達予後も満足できるものではなかった。在胎26週未満の早産の原因として，子宮内感染（絨毛羊膜炎，前期破水）の関与が約50%の症例で認められた。出生後の治療には限界があり，早産防止のためには母体子宮内感染の予防対策が必要である。今後，妊婦の健康管理対策のさらなる向上に期待する。

はじめに

当院は，2005年から島根県の総合周産期母子医療センターに指定され，母体・胎児集中治療室（社会保険認可）3床，新生児病棟24床（うち，社会保険認可の新生児集中治療病床6床）で運用している。近年，新生児病棟への入院数は増加傾向であり，帝王切開分娩後の経過観察入院を含めると，年間450-500名である。このうち，在胎28

週未満の超早産児は，2003年以降，年間5-13名で，より早産の児が増える傾向にある。

当センターでの最近5年間の超低出生体重児（1000g未満），超早産児（在胎28週未満）の救命率は，90%を超えて，全国の総合周産期母子医療センターと同等である¹⁾。750-999gの超低出生体重児の救命率は97%，在胎26-28週の超早産児の救命率は100%と良好であったが，在胎22週，23週で出生した児の予後は良好とはいえない²⁾。

当院新生児科では，①県内のすべてのハイリスク新生児を受け入れる，②在胎22週以降であれば，原則，救命を目指して，できる限りの医療を行う，

Fumihide KATO et al.

1) 島根県立中央病院新生児科

2) 同 小児科 3) 同 産婦人科

連絡先：〒693-8555 出雲市姫原4丁目1番地1

という方針で診療を行っている。具体的には、近年の超早産児に対する治療成績を考慮し、在胎26週以降の場合には胎児適応での積極的分娩介入を勧めているが、在胎26週未満の場合には胎児・母体の状態に応じて、産婦人科、新生児科での協議の上、家族との相談で個々に分娩方法を検討している。今回、在胎26週未満で出生した超早産児の当院での治療成績と予後を検討したので報告する。

対象と方法

2003年4月から2011年12月の期間に、当院新生児集中治療病棟に入院となった児のうち、在胎週数26週未満の児38例を対象とし、A群（在胎22-23週で出生した児）12例、B群（在胎24-25週で出生した児）26例の2群に分けて、母体の状況、出生時の状況、治療経過、予後を診療録から後方視的に検討した。

統計学的検討には、 χ^2 検定、t検定を用いて、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

1) 生存率：対象となった在胎週数26週未満の児38例中、生存退院29例、死亡退院9例で生存退院率は76.3%であった。A群は、男児6名、女児6名で、出生体重448-684g（中央値539g）、生存率は41.7%（5/12）であった。B群は、男児15名、女児11名で出生体重474-1156g（中央値719g）、生存率は92.3%（24/26）であった。（表1、表2）

2) 母体の周産期背景（表3）：A群とB群のそれぞれにおいて、母体CRPが上昇した症例の割合は66.6%-57.7%、前期破水症例の割合は58.3%-46.2%、絨毛羊膜炎を合併した症例の割合は41.7%-42.3%で、子宮内感染のリスクを考える症例がA群に多い傾向であったが有意差はなかつ

表1 対象

	A群(12例):	B群(26例):
	在胎22-23週群	在胎24-25週群
男児/女児(例)	6/6	15/11
出生体重(g)(中央値)	448-684(539) [†]	474-1156(719)
生存例(%)	5(41.7%)	24(92.3%) [#]

#: χ^2 検定 $p < 0.05$, †: t検定 $p < 0.05$

表2 死亡症例のまとめ

在胎週数	出生体重(g)	Apgar score (1分/5分)	死亡日齢	死亡原因
22週2日	567	3 /	18	敗血症(Pseudomonas aeruginosa type I)
22週3日	502	1 / 4	21	敗血症(Coagulase(-)Staphylococcus)
22週6日	498	1 / 5	10	敗血症(真菌感染症)
22週6日	524	1 / 2	768	慢性肺炎患増悪、肺炎(Pseudomonas aeruginosa)
23週0日	539	1 / 3	0	仮死、循環不全
23週1日	684	2 / 3	0	仮死、循環不全
23週5日	531	1 / 3	174	敗血症(Enterobacter aerogenes)、胆道閉鎖
24週5日	672	2 / 7	26	敗血症(Acinetobacter baumannii)
25週2日	828	1 / 2	2	胎児水腫、肝腫瘍(Histiocytosis疑)、循環不全

表3 母体の周産期背景

在胎週数	A群(12例):	B群(26例):
	在胎22-23週群	在胎24-25週群
母体感染徴候(CRP上昇例)	8(66.6%)	15(57.7%)
母体分娩前CRP(mg/dl)(中央値)	0.03-16.30(2.15)	0.03-10.60(1.60)
前期破水(例(%))	7(58.3%)	12(46.2%)
絨毛羊膜炎(例(%))	5(41.7%)	11(42.3%)
前置胎盤(例)	0(0.0%)	2(7.7%)
母体妊娠糖尿病(例)	2(16.7%)	0(0.0%)
母体妊娠性高血圧症候群(例)	2(16.7%)	2(7.7%)
胎盤早期剥離(例)	0(0.0%)	2(7.7%)
母体塩酸リトドリン投与(例(%))	4(100.0%)	20(76.9%)
母体硫酸マグネシウム投与(例(%))	5(41.6%)	12(46.1%)
母体副腎皮質ホルモン剤投与(例(%))	1(8.0%)	11(42.3%) [#]

#: χ^2 検定 $p < 0.05$

た。母体CRPの程度は、中央値でA群2.15 mg/dl、B群1.60 mg/dlで上昇の程度が強い傾向にあった。早産の要因には両群ともに母体の感染症が共通して関与していたと考えられた。母体の合

併症である妊娠糖尿病, 妊娠高血圧症候群, 前置胎盤, 胎盤早期剥離症例数にも2群では差がみられなかった。これらの母体合併症についても両群に共通して関与しているものと思われた。分娩前の子宮収縮抑制剤(塩酸リトドリン, 硫酸マグネシウム)使用は投与期間の長短があるが, 使用の有無では2群間に差はなかった。出生前副腎皮質ホルモン剤の投与(児の肺成熟促進目的)は, A群は8.0%(1/26)しかなかったが, B群は42.3%(11/26)で有意に多かった。A群では投与する時間的な余裕がなく分娩に至っていることが考えられた。

3) 分娩方法: 帝王切開分娩はA群が33%(4/12), B群が69%(18/26)と高率であった。A群は帝王切開が間に合わなかった例が目立った。B群には積極的な分娩介入傾向があった。

4) 出生時の状況(表4): 臍帯血pHは検体採取ができた症例がA群8例, B群21例であったが, 7.33, 7.31で2群に差がなかった。Apgar scoreは, A群の平均値が1分値1.3点, 5分値3.2点, B群はそれぞれ3.0点と6.0点であった。A群は, 全例が出生直後から蘇生を要する状態であり, 5分後の回復も悪かった。出生時(入院時)の血液検査所見の中では, 入院時ヘモグロビン(Hb)はA群の平均が12.0 g/dl, B群が14.0 g/dlであった。A群の児には重症貧血が多かった。血清総蛋白は, A群の平均が2.4 g/dl, B群が3.4 g/dlでA群が有意に低値であった。在胎22-23週で出生した児には極度な低蛋白血症, 低アルブミン血症の児が多く, 在胎22-23週で出生した児は重篤な状態での出生が多かった。

5) 児の出生後の治療(表5): ハイドロコチゾン投与例はA群が75%(9/12), B群が53.8%(14/26)であった。両群とも全例に人工呼吸管

表4 出生時の状態

	A群(12例):	B群(26例):
	在胎22-23週群	在胎24-25週群
分娩様式(経膈/帝王切開分娩)(例)	8/4	8/18 [#]
帝王切開分娩(%)	33.3	69.2 [#]
Apgar score 1分(平均値、点)	1.3 [†]	3.0
Apgar score 5分(平均値、点)	3.2 [†]	6.0
臍帯血pH(検査症例は、8例/21例、平均値)	7.33	7.31
入院時Hb(g/dl)/Ht(%) (平均値)	12.0/39.0	14.0/43.7
入院時総蛋白/Albumin(g/dl) (平均値)	2.4 [†] /1.4 [†]	3.4/2.4
入院時CRP(mg/dl) (平均値)	0.00-1.96(0.19)	0.00-2.31(0.20)
入院時IgM(mg/dl) (平均値)	1-13(3.8)	1-68(13.9) [†]

#: χ^2 検定 p<0.05, †: t検定 p<0.05

表5 出生後の治療, 管理

	A群(12例):	B群(26例):
	在胎22-23週群	在胎24-25週群
ハイドロコチゾン投与(例(%))	9(75.0%)	14(53.8%)
酸素投与日数(生存例のみ)(平均値)	114 [†]	95
人工換気日数(生存例のみ)(平均値)	110 [†]	62
高頻度振動換気(HFO)使用(例)	4(33.3%)	11(42.3%)
慢性肺疾患(生存例のみ)(例)	7(100%)	24(100%)
在宅酸素療法(例)(生存退院例中,%)	1(20.0%)	3(13.6%)
動脈管開存に対するインドメタシン投与例	3(25.0%)	7(26.9%)
動脈管開存に対する結紮術(例)	1	2
敗血症(例)	6(50.0%)	5(23.1%)
栄養量100ml/kg到達日齢(平均値)	75.7	49.1

#: χ^2 検定 p<0.05, †: t検定 p<0.05

理が必要で, 修正36週まで酸素吸入を要する状態の慢性肺疾患に該当した。高頻度振動換気(HFO)の使用症例は, 2群で差がなかった。酸素投与日数・人工換気日数の平均はA群が114日・110日, B群が95日・62日であった。いずれもA群(在胎22-23週で出生した児)には長期の治療が必要であった。退院時に酸素を要した児はA群20.0%(1/5), B群13.6%(3/24)で両群に差はなかった。動脈管開存症に対してのインドメタシン静注療法はA群が25.0%(3/12), B群が26.9%(7/26), 動脈管結紮術はA群が8.3%(1/12), B群が7.7%(2/26)で両群に差はなかった。敗血症の発症率はA群が50%(6/12), B群が23.1

% (5/26) で、在胎22-23週で出生した児の半数が敗血症に罹患した。経腸栄養量が100 ml/kg/日に達するまでの平均日数はA群が75.7日、B群が49.1日であった。在胎22-23週で出生した児では呼吸状態の悪化、感染症の発症のため、経腸栄養の開始や栄養量の増量が遅れたためである。

6) 児の予後 (表6) : 脳出血例はA群が41.6% (5/12), B群が12.5% (3/26) で、在胎22-23週で出生した児の半数近くに発症していた。未熟児網膜症の治療 (光凝固術) はA群が80.0% (4/5), B群が62.5% (15/24) であった。両群ともにほとんどの症例が光凝固術の適応であった。また、未熟児網膜症から硝子体手術を要した症例がA群で40.0% (1/5), 8.3% (2/24) であり、在胎22-23週で出生した児では視覚予後が悪かった。他施設への転院, 地域施設への戻し搬送などによる予後不明な症例を除いて、予後を追跡, 確認ができたものは, A群 5例, B群 16例であった。それぞれの群について, 脳性麻痺はA群40%, B群18.8%, 発達障害 (DQ<70あるいは<70に相当) はA群60.0%, B群56.3%, 視力障害はA群40.0

表6 出生児の神経学的予後

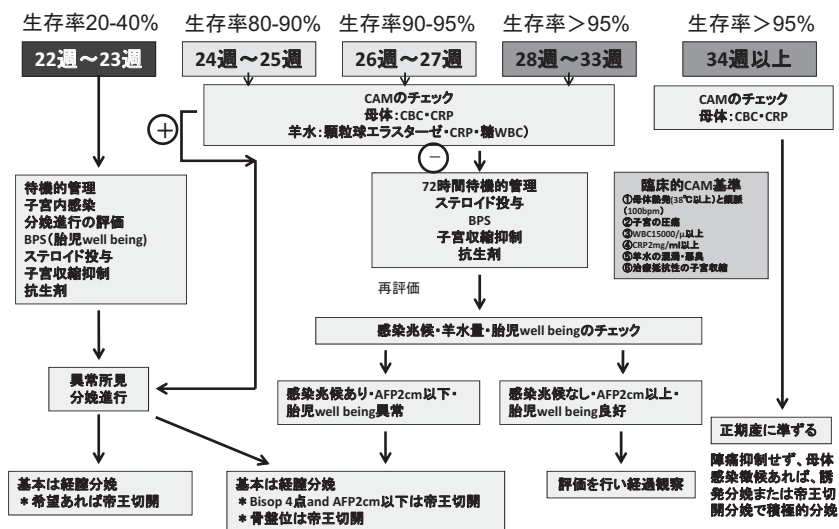
	A群 (12例): 在胎22-23週群	B群 (26例): 在胎24-25週群
脳出血・脳室内出血(例)	5(41.6%) [#]	3(12.5%)
脳室周囲白質軟化症(囊胎性変化)(例)	0	1
未熟児網膜症治療(光凝固術)(例)	4(33.3%)	15(57.7%)
硝子体手術(例)	2(40.0%)	2(8.3%)
神経学的予後(生存例のみ、他施設フォローは除く)		
予後良好(または見込み)	1/5 (20.0%)	7/16(43.8%)
脳性麻痺	2/5	3/16
発達遅滞、発達障害(DQ<70)	3/5	9/16
視力障害	2/5	2/16
聴覚障害	0/5	1/16

#: X²検定 p<0.05

% , B群12.5% , 聴覚障害はA群0% , B群6.3%であった。この結果から, 全体的な予後良好例はA群20.0% (1/5) , B群43.8% (7/16) であった。境界域で療育的介入を開始している症例や正確な発達評価が行なえていない症例の中には, 今後の介入で普通学級に進級できる可能性の児が含まれるが, 今回の検討ではリスク群として, 予後不良例に加えた。

考 察

当院における, 在胎22-23週児, 在胎24-25週児の治療成績は, とともに全国の総合周産期母子医療



(P-PROM管理 2011改訂、島根県立中央病院 総合周産期母子医療センター 2011/12/05~)

図 当院における前期破水に対する管理方針

センターと比較して同等であった。1998年以前の当院における在胎28週未満の超早産児の救命率は50%程度であったが³⁾、1999年に新病院へ移転後、新生児病棟での医師の当直体制が確立し、看護スタッフが増員され、新生児集中治療室管理料算定の基準を満たす施設となったことで、現在の救命率に上昇してきた。

しかし、いまだ、在胎26週未満の超早産児の慢性肺疾患の発症は、ほぼ必発の状態であり、在宅酸素療法への移行症例も経験している。また、在胎26週未満の超早産児の神経学的予後はけっして良好とはいえない。特に在胎22-23週児について、頭蓋内出血、敗血症を最小限に減らすことで、生命予後および神経学的予後を改善する余地があると考えている。また、在胎22-23週児の死亡症例中の2例のような出生直後の循環動態が改善できず、早期に死亡した症例を振りかえると、在胎22-23週の児の分娩方法についても、個々の症例で、再度、検討すべきであろうと思われた。当院での現在の早産児前期破水症例への対応を図に示した(図)。在胎26週未満は経膈分娩を原則としていたが、近年は症例ごとに検討を行い、児の状態、胎位に応じて、出生してくる児の救命のためにできるすべての手立てをとるという視点から、帝王切開分娩を積極的に取り入れる傾向となってきた。

さらに、表7に当院での出生後の超早産児の急性期管理方針を示した。頭蓋内出血を減少させるためには、在胎24週以降の児について、ステロイド剤の使用基準、強心剤の使用法を含めた急性期の循環管理、目標血圧値などに再検討を要するかもしれない。

表7 当科での超早産児急性期管理

<p>■呼吸管理 通常は、SIMV管理で開始、換気不良、サーファクタント補充後も最大吸気圧を落とせないとときには、HFO換気へ。 SpO₂>90%、PCO₂<55mmHgで許容。</p> <p>■循環管理 水分量80ml/kgを目安に開始 収縮期血圧35-40mmHg、平均血圧>30mmHgを目標にする。 Volume負荷には、5-10%アルブミンまたはFFPを用いる。 実際には、血圧維持のためVolume負荷を加えて、出生当日は水分総量は150-180ml/kg/日相当になることが多い。 ドーパミン2.5-5μg、ドブタミン5-10μgを混和で、心臓超音波検査を参考に心収縮不良例に開始。 血圧低下時にはハイドロコルチゾン投与、結果的には多数症例で投与。 生後24-48時間で利尿を確認後、動脈管に狭小化がみられないとき、インドメタシン1-2時間で点滴静注(多くの症例が生後36-48時間で投与)</p> <p>■感染対策 ガンマグロブリン、抗生物質2剤(ABPC+AMK)で開始、抗真菌剤(FGZ)併用</p>
--

根本的な予後改善対策は、在胎26週未満の出生を防止することに勝るものはない。在胎26週未満の早産の原因として、母体子宮内感染(絨毛羊膜炎、前期破水)が強く関与している症例が、今回の検討でも約50%を占めていた。そこで、2012年9月から、島根県産婦人科医会と島根県の共同事業として、早産予防の検査と治療を全妊婦に行っている。具体的には妊娠12週頃に細菌性膣症の検査を全妊婦に行い、妊娠20週までに治療を終えることを目標にしている。今後、島根県での早産児の減少、早産児の予後の改善に寄与することが期待される。

結 語

当院での在胎26週未満の超早産児の治療成績、予後を検討した。他の総合周産期母子医療センターと比較して同等であった。しかし他施設同様に、在胎22-23週の超早産児の生存率、神経学的予後は良好とは言えなかった。島根県での早産予防対策が早産の減少と早産児の予後改善に寄与することが期待される。

文 献

- 1) 板橋家頭夫, ー全国調査成績ー 超低出生体重児の短期予後に関する年次推移: 周産期医学, Vol.37 No.4: 417-419, 2007
- 2) 加藤文英, 赤ちゃんを見守る ～ハイリスク児のケアと長期管理～: 島根母性衛生学会雑誌, 第15巻: 29-33, 2011
- 3) 加藤文英, 菊池 清, 岡藤郁夫, 他, 当院新生児集中治療室における超低出生体重児・超早産児の治療成績: 島根医学, 第20巻 第1号: 36-41, 2000