

## 【臨床・研究】

## 島根県立中央病院総合周産期母子医療センター における超早産児の治療成績と課題

い	とう	さと	こ	か	とう	ふみ	ひで	しば	た	なお	あき
伊	藤	智	子 <sup>1,4)</sup>	加	藤	文	英 <sup>1,2)</sup>	柴	田	直	昭 <sup>2,5)</sup>
ま	たま	ち	ひろ	あ	べ	やす	ひろ	ひら	で	とも	ひろ
真	玉	千	紘 <sup>2)</sup>	阿	部	恭	大 <sup>2)</sup>	平	出	智	裕 <sup>2)</sup>
ひ	ぐち		つよし	こ	いけ	だい	すけ	みなみ		のり	あき
樋	口		強 <sup>2,6)</sup>	小	池	大	輔 <sup>2)</sup>	南		憲	明 <sup>1,7)</sup>
ほり	え	あき	よし <sup>1,8)</sup>	もり	やま	まさ	し <sup>3)</sup>	くり	おか	ひろ	こ
堀	江	昭	好	森	山	政	司	栗	岡	裕	子 <sup>3)</sup>

キーワード：超早産児，母体搬送，生存退院率

### 要 旨

2014年4月から2019年3月までの5年間に、島根県立中央病院総合周産期母子医療センター新生児集中治療病棟に入院した超早産児：54人の治療成績を検討した。超早産児の生存退院率は90.7%であった。新生児死亡は5人(9.3%)で、いずれの症例も出生後の新生児治療には限界があった。母体搬送は40人(74.0%)で、うち37.5%(15人)は搬送後24時間以内に娩出に至った。また、母体搬送できず新生児搬送症例：1人、搬送途中で救急車で娩出に至った：1人がいた。

在胎22-23週で娩出せざるをえなかった超早産児の救命率は88.9%と著しく改善した。過去5年間の島根県立中央病院総合周産期母子医療センターでは、在胎23週以上、出生体重：500g以上、で生存退院率が死亡退院率を上回っていた。

今後、後遺症なき生存(intact survive)を念頭においた超早産児の長期予後の検討が必要である。

### はじめに

Satoko ITO et al.

- 1) 島根県立中央病院新生児科
  - 2) 島根県立中央病院小児科
  - 3) 島根県立中央病院産婦人科
  - 4) 現 愛媛県立中央病院新生児内科
  - 5) 現 島根大学医学部附属病院小児科
  - 6) 現 雲南市立病院小児科
  - 7) 現 みもりキッズファミリークリニック
  - 8) 現 松江赤十字病院小児科
- 連絡先：〒790-0024 愛媛県松山市春日町83番地  
愛媛県立中央病院新生児内科

島根県立中央病院は、1981年から新生児の迎え搬送に出る周産期センターとして新生児診療を開始した。2005年に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：認可3床、新生児集中治療病棟：認可6床、新生児回復期治療病棟18床で運用している。

当院では、島根県内すべての超早産児を含むハイリスク新生児を受け入れ、在胎22週以降であれば、原則、救命をめざし、できる限りの治療を行う方針で診療を行っている。

近年、超早産児の管理には、人工呼吸器の性能が向上し、一酸化窒素吸入療法などの新しい治療法が加わり、複数の施設で救命率の向上が報告<sup>1,2)</sup>されている。

今回、在胎28週未満で出生した超早産児の当院での治療成績を検討したので報告する。

## 方 法

2014年4月から2019年3月の5年間に、島根県立中央病院 新生児集中治療病棟に入院した新生児のうち、在胎週数28週未満の児を対象とした。在胎週数、出生体重別に、母体の状態、母体搬送の有無、出生時の状況、治療経過、在宅治療の有無を診療録から後方視的に検討した。統計解析はJMP ver.15を使用し、信頼区間は0.95で示した。

## 結 果

### (1) 超早産児の概略

対象となった超早産児は54人(男児:31人, 女児:23人)であった。在胎週数の中央値は26週4日(95%CI:25週1日~26週1日), 出生体重の中央値は740 g(95%CI:688.0 g~794.4 g)であった。AFD (Appropriate for date) は45人(83.3%), SGA (Small for gestational age) は9人(16.7%)であった。

### (2) 母体の周産期背景

早産の原因は、切迫早産または前期破水:42人(77.8%), 妊娠高血圧腎症の増悪:7人(13.0%), 常位胎盤早期剥離:5人(9.3%)であった。胎盤病理検査が実施できた53人のうち、絨毛羊膜炎

は26人(49.0%), 慢性早剥羊水過少症候群は7人(13.2%)に認めた。胎児の肺成熟促進効果を期待した母体ステロイド投与(2回)は35人(64.8%)に実施できた。

### (3) 母体搬送, 新生児搬送, 車中分娩

母体搬送後に超早産児で出生した児は40人(74.0%)であった。母体搬送できず、前医で出生し新生児搬送となった症例が1人, 母体搬送中に救急車で車中分娩に至った症例が1人あった。

母体搬送到着時間から娩出までの時間は、母体搬送症例:40人中18人(45.0%)は母体搬送到着後から48時間以内に娩出されていた。母体搬送から出生までの日数と新生児呼吸窮迫症候群予防のため母体ステロイド投与回数の間には正の相関を認めた。

### (4) 娩出方法

母体搬送できず出生後に新生児搬送された1人を含め、帝王切開での分娩は42人(77.8%)であった。

### (5) 救命率

生存退院:49人, 死亡退院:5人で、超早産児の生存退院率は90.7%であった。

在胎週数別の超早産児の症例数, 死亡退院数, 生存退院率を表1に, 出生体重別の超早産児の症例数, 死亡退院数, 生存退院率を表2に示した。死亡退院症例の詳細は表3に示した。

### (6) 新生児蘇生

車中分娩でアプガースコア不明の1人をのぞく53人で, 新生児仮死(アプガースコア1分値:7点未満)は50人(94.3%), 重症新生児仮死症例(アプガースコア1分値:4点未満)は35人(66.0%), 神経学的予後に影響する5分値でアプガースコア4点未満の重症新生児仮死は18人(33.9%)であった。

表1 在胎週数別生存退院率

在胎週数 (週)	症例数 (例)	生存退院児 (例)	生存退院率 (%)
22	2	1	50.0
23	7	7	100
24	4	4	100
25	11	10	90.9
26	18	16	88.9
27	12	11	91.6
総超早産児	54	49	90.7

表2 出生体重別生存退院率

出生体重 (g)	症例数 (例)	生存退院数 (例)	生存退院率 (%)
~ 300	0	0	—
301~400	1	1	100
401~500	3	2	66.7
501~600	11	11	100
601~700	8	7	87.5
701~800	10	9	90.0
801~900	8	8	100
901~1000	8	7	87.5
1000~	5	4	80.0
	54	49	91.7

表3 死亡症例の概要

在胎週数	出生体重 (g)	性別	Apgar score (1分/5分)	死亡日齢	死亡原因
22週3日	418	男	1/1	0	循環不全
25週2日	740	男	1/5	7	消化管穿孔
26週1日	904	男	1/2	24	敗血症
26週5日	740	男	3/4	0	呼吸不全
27週3日	1112	女	1/2	1	胎児水腫

## (7) 新生児の治療

### 1. 呼吸

全例に人工呼吸管理を実施した。気管挿管下での人工呼吸管理は46人 (85.2%) であった。新生児呼吸窮迫症候群と診断し肺サーファクタントを投与したのは41人 (75.9%)、在胎26週未満で出生した超早産児の全例に肺サーファクタント投与が必要であった。

### 2. 循環

新生児遷延性肺高血圧のため一酸化窒素吸入療法は6人 (11.1%) で施行した。一酸化窒素吸入療法を施行した児の在胎週数の中央値は23週6日

(95%CI: 22週6日~25週30日)、出生体重の中央値は571g (95%CI: 480.7g~687.3g) であった。

未熟児動脈管開存症に対してインドメタシンを29人 (59.2%) に投与した。このうち9人 (31.0%) は4回以上のインドメタシン投与が必要だった。動脈管結紮術は5人 (10.2%) に実施した。

呼吸や循環の維持のためステロイド投与を必要としたのは40人 (81.6%) であった。

早産児晩期離脱後循環不全は3人 (6.1%) に認めた。

### 3. 栄 養

全例に臍静脈カテーテルもしくは経皮的末梢挿入型中心静脈ラインを確保し、中心静脈栄養を実施した。経腸栄養開始日齢の中央値は日齢2 (95%CI: 1.7~2.6日) であった。水分率: 100 ml/kg/日以上を経腸栄養を摂取できた到達日齢の中央値は16日 (95%CI: 6.8~10.2日) であった。

#### (8) 合併症

##### 1. 呼 吸

日齢28に酸素投与以上の呼吸管理が必要であった新生児慢性肺疾患 (CLD 28) は47人 (95.9%), 修正36週で酸素を必要とした新生児慢性肺疾患 (CLD 36) は36人 (73.5%) であった。

##### 2. 栄養と消化器

新生児壊死性腸炎の発症はなかった。消化管穿孔をきたした症例は2例 (4.1%) であった。

##### 3. 神 経

神経学的予後と相関がある重度脳室内出血の症例はなかった。水頭症発症し脳室内シャント留置術を2人 (4.0%) に施行した。1人は先天奇形合併 (硬膜動静脈瘻) であった。1人は常位胎盤早期剥離のため超緊急帝王切開で出生後、緊張性気胸で胸腔ドレナージを施行した症例であった。

退院前に頭部MRIを実施した児のうち、新生児脳室周囲白質軟化症: 5人 (11.3%), 水頭症1例を含む脳室拡大: 8人 (18.2%), 脳萎縮: 9人 (20.4%) を認めた。

##### 4. 未熟児網膜症

(ROP: Retinopathy of prematurity)

治療を要した未熟児網膜症 (ROP) 合併例は23人 (46.9%) であった。治療内容は、網膜光凝固術 (レーザー治療): 23人 (100%), 抗 VEGF 抗体眼内注射: 7人 (30.4%) であった。

#### (9) 在宅医療への移行

在宅医療移行は6人 (12.2%) であった。在宅人工呼吸管理: 3人 (6.1%), 在宅酸素療法導入: 3人 (6.1%), 胃瘻増設: 3人 (6.1%) であった。

#### (10) 入院期間

修正36週で逆搬送となった1例を除く48人の入院期間を検討した。修正0ヶ月以内の退院は35人 (72.9%), 修正1ヶ月以内の退院は40人 (83.3%) であった。1年以上の長期入院を要したのは2人 (4.0%) であった。

## 考 察

我が国の周産期医療は時代とともに変遷を重ね、母体ステロイド投与の普及、出生後のハイリスク新生児に対する呼吸・循環管理や栄養管理の進歩、新生児蘇生法の標準化、さらには周産期医療体制の整備などにより、劇的な進歩を遂げた。その結果、超早産児の治療成績は向上し、特に救命率においては世界的にみても高い水準を維持している<sup>3)</sup>。現時点における最新の報告である、2010年に我が国で出生し新生児集中治療室で治療した超早産児: 2289人中、死亡退院は318人で、全国平均の死亡退院率: 13.8%, 生存退院率: 86.1%であった<sup>4)</sup>。島根県で唯一の総合周産期母子医療センターである当院の過去5年間における超早産児の生存退院率は90.7%であり、生存退院率は全国平均を上回る結果であった。新生児死亡の5人 (8.3%) は、出生時からの状態が悪く、いずれも出生後の新生児治療に限界があった。

超早産児の予後に母体管理が重要であることは言うまでもなく、特に、母体ステロイド投与は、胎児の肺成熟を促進し新生児呼吸窮迫症候群を予防する目的で使用されている。近年、母体ステロ

イド投与群は非投与群に比べ、新生児死亡率、重度の頭蓋内出血、新生児壊死性腸炎、未熟児網膜症の発生頻度が有意に低いと報告<sup>5)</sup>されている。今回の検討で、胎児の肺成熟を促進する効果がある母体ステロイド（2回）投与は35人（64.8%）に実施できたが、1回のみで娩出に至った症例は5人あり、母体搬送から出生までの日数と母体ステロイド投与回数の間には正の相関を認めた。また、母体搬送できず前医で出生し新生児搬送が1人、母体搬送中に救急車で車中分娩に至った症例が1人あった。島根県は地理的に東西に長く、離島も含まれるため、母体搬送が困難な場面がある。今後、さらなる超早産児の生存退院率の向上には、適切な時期の母体搬送が重要な因子であると推測した。

超早産児の急性期管理では、肺損傷を防ぐための呼吸管理法である Volume targeted ventilation を導入し、未熟な肺の保護に努めた。また、至適な酸素化を得るために FIO<sub>2</sub> : 30%以上が必要な症例には、サーファクタント追加投与を施行し、新生児慢性肺疾患の重症化予防に努めた。近年、一酸化窒素吸入療法が超早産児の救命率の向上に寄与していることが報告<sup>6)</sup>されている。一酸化窒素は、選択的肺血管拡張作用を有する。当院でも、心臓超音波検査により肺高血圧と診断した症例には、早産児でも一酸化窒素吸入療法を積極的に実施している。

加藤は、2003年～2011年の在胎22週、23週の生存率を41.7%と報告<sup>7)</sup>した。今回の検討で、在胎22～23週の生存退院率は88.9%と著しく改善した。今回の結果から、当院では過去5年間において、在胎23週以上、出生体重：500 g 以上で、超早産児の生存退院率が死亡退院率を上まわっていた。

## 本研究の限界 (Limitation)

超早産児の予後判定には、後遺症なき生存 (intact survive) を念頭におき、精神発達を含めた長期予後の検討を含むことが必要である。

## 結 語

2014年4月から2019年3月までの5年間に、当院新生児集中治療室に入院した超早産児（在胎28週未満）54人を検討した。超早産児の生存退院率は90.7%であり、全国平均を上回った。特に、在胎22～23週の救命率は88.9%と著しく改善した。

過去5年間の島根県立中央病院総合周産期母子医療センターで、在胎23週以上、出生体重：500 g 以上で、超早産児の救命率が死亡率を上回っていた。在宅医療に移行した症例は6症例であり、後遺症なき生存 (intact survive) を念頭においた超早産児の成育限界の推定には、精神発達を含めた長期予後の検討が必要である。

## 謝 辞

厳しい新生児医療の現場で、日夜、献身的に新生児医療・看護を担っていただきました総合周産期母子医療センター新生児集中治療病棟、新生児病棟の看護局職員ならびにコ・メディカルの皆様に、心から感謝を申し上げます。また、緊急手術にも迅速にご対応をいただき、多くの超早産児を救命に導いてくださいました、島根県立中央病院 心臓血管外科 山内正信先生、呼吸器外科 阪本仁先生、脳神経外科 井川房夫先生、眼科 渡邊正樹先生、島根大学消化器・総合外科 久守孝司先生に、敬意を表し、感謝を申し上げます。

これまで新生児科で勤務いただきました、兵庫県立尼崎総合医療センター新生児内科 北村律子

先生, 倉敷中央病院小児科 吉崎加奈子先生, ならびに, 島根県立中央病院 総合周産期母子医療センターの医療に携わっていただきましたすべての先生, 職員の皆様に, 深謝します。

#### 利益相反

本研究に際し, 開示すべき利益相反はありません。

#### 参 考 文 献

- 1) 日本新生児成育医学会編: 新生児学テキスト, 第1版, メディカ出版, 2018年 p 5 p 684
- 2) 野口聡子, 豊島勝昭, 盛一享徳, 在胎23-25週の時の発達予後と就学状況: 日本周産期・新生児医学会雑誌, 第55巻, p 907-9012, 2019
- 3) 宮沢篤生, 超早産児の予後向上のための戦略 死亡率の変遷: 周産期医学, 第47巻, p 840-853, 2017
- 4) 板橋家頭夫, 宮沢篤生, 和田和子, 他: 2010年に出生した超早産児の死亡率, 日小児会誌, 第120巻, p 1254-1264, 2016
- 5) Colm P Travers, Reese H Clark, Alan R Spitzer, et.al: Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. BMJ. Vol.356: j 1039, 2017
- 6) Jun Shiraishi, Satoshi Kusuda, Kazutoshi Cho, et.al: Standardization of nitric oxide inhalation in Extremely preterm infants in Japan. Pediatrics International.vol.61 p 152-157 2019
- 7) 加藤文英, 浅野貴大, 松村渉, ら, 当院での在胎26週未満の超早産児の予後と課題 島根医学, 第33巻 第2号 p 18~23, 2013