

後期早産児(在胎34~36週出生)のマイクロバブルテストについての検討

メタデータ	言語: 出版者: 東京女子医科大学学会 公開日: 2024-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 倉持, 笑子, 山田, 洋輔, 長谷川, 久弥, 丸田, 沙也香 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/0002000061

後期早産児（在胎 34～36 週出生）のマイクロバブルテストについての検討

¹東京女子医科大学医学部 5 年²東京女子医科大学附属足立医療センター周産期新生児診療部クラモチ エミコ ヤマダ ヨウスケ ハセガワヒサヤ マルタサヤカ
倉持 笑子^{1,2}・山田 洋輔²・長谷川久弥²・丸田沙也香^{1,2}

(受理 2023 年 3 月 2 日)

Stable Microbubble Test in Late Preterm Infants

Emiko Kuramochi,^{1,2} Yosuke Yamada,² Hisaya Hasegawa,² and Sayaka Maruta^{1,2}¹The 5th Grade Student, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan²Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Adachi Medical Center, Tokyo, Japan

Background: Surfactants are produced sufficiently after 34 weeks of gestation as the fetal lungs mature. The stable microbubble test (SMT) evaluates fetal lung maturity. However, late preterm infants sometimes present with severe respiratory distress and require appropriate respiratory care.

Methods: We reviewed 42 late preterm infants who underwent the SMT with gastric aspiration upon admission to our neonatal intensive care unit. The gestational age was 35.3 (34.6-36.0) weeks, and the birth body weight was 2,181 (1,971-2,527) g. We classified the patients into the premature and mature groups based on the results of the SMT. We investigated the results of the SMT in late preterm infants and compared lung maturity with the maternal and neonatal respiratory clinical courses.

Results: There were 12 infants in preterm group (28.6%). The gestational age of the premature group was significantly longer, and the Apgar scores were lower in the premature group. Mothers of the premature group had significantly more cases of gestational diabetes mellitus. Respiratory distress syndrome was significantly more frequent, and infants in the premature group required invasive ventilation more frequently.

Conclusions: We found that a small number of neonates produced sufficient surfactant, even in late preterm infants. It is suggested that the production of surfactants is related to gestational diabetes mellitus more than gestational age, and the SMT is useful in late preterm infants.

Keywords: stable microbubble test, late preterm, respiratory distress syndrome

緒 言

マイクロバブルテスト (stable microbubble test : SMT) は、早産児の肺サーファクタントの産生の程度を評価するために用いられる。呼吸窮迫症候群

(respiratory distress syndrome : RDS) は、早産児にみられる呼吸障害の代表的な原因疾患であり、II 型上皮細胞で肺サーファクタントが十分に産生されないうえに発症し、SMT は RDS の診断に有用であ

Corresponding Author: 山田洋輔 〒123-8558 東京都足立区江北 4-33-1 東京女子医科大学附属足立医療センター周産期新生児診療部 yamada.yosuke@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.92.2_57

Copyright © 2023 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

る¹⁾。肺サーファクタントは肺の成熟につれ産生され、在胎 28 週頃から産生が始まり在胎 34 週頃以降には十分量になるとされている²⁾。しかし、在胎 34 週から 36 週の後期早産児でも呼吸障害が重篤で RDS と診断され、呼吸管理が必要となる児が少なくない。SMT は極低出生体重児においてはよく行われる検査であるが、後期早産児におけるマイクロバブルテストの報告は少なく、後期早産児のサーファクタント産生の成熟度の状態や呼吸管理の実態は明らかではない。東京女子医科大学東医療センター周産期新生児診療部では新生児集中治療管理室 (neonatal intensive care unit : NICU) に入院を要し、経鼻持続陽圧 (nasal continuous positive airway pressure : N-CPAP) 等を要すると想定される呼吸障害のある後期早産児には SMT を行い、RDS の診断など呼吸管理に総合的に役立っている。そこで今回は、肺サーファクタントが産生されているとされる後期早産児の SMT を検討し、後期早産児のサーファクタント産生の成熟度の実際、その成熟度と母体経過、児の呼吸における臨床経過について検討することを目的に研究を行った。

対象と方法

東京女子医科大学東医療センター周産期新生児診療部に 2016 年 1 月～2020 年 10 月に入院した児のうち、在胎 34 週 0 日から 36 週 6 日に出生し、胃内容物で SMT を行った児を対象とした。その中から、染色体異常や遺伝子疾患などを含む先天性疾患のある児、転院などで最終転帰の確認ができない児を除外した、42 例を検討した。42 例の在胎期間は 35.3 (34.6～36.0) 週、出生体重は 2,181 (1,971～2,527) g、Apgar score 1 分値は 8.0 (7.5～8.0) 点、5 分値は 9.0 (8.0～9.0) 点、帝王切開の割合は 76.2% であった。

SMT は N-CPAP 以上の呼吸管理を要すると想定される呼吸障害を認める児に行われ、NICU 入院直後に胃内容物を取得し実施された。方法は、既報の Chida らの方法に準じ、NICU 入院時の最初の処置の際に胃内容物を採取し、パスツールピペットで 6 秒間に 20 回泡立て 5 分間静置した後、顕微鏡下で 1 mm²内に 15 μm 以下の極小の泡 (マイクロバブル) がどれくらい保たれているかを計測した¹⁾。結果は、マイクロバブルが 0 個/mm²を Zero、0～2 個/mm²を Very weak、3～10 個/mm²を Weak、11～20 個/mm²を Medium、21 個/mm²以上を Strong に分類した。今回は、まず後期早産児における SMT の実際をまとめ、Weak 以下をサーファクタント産生未

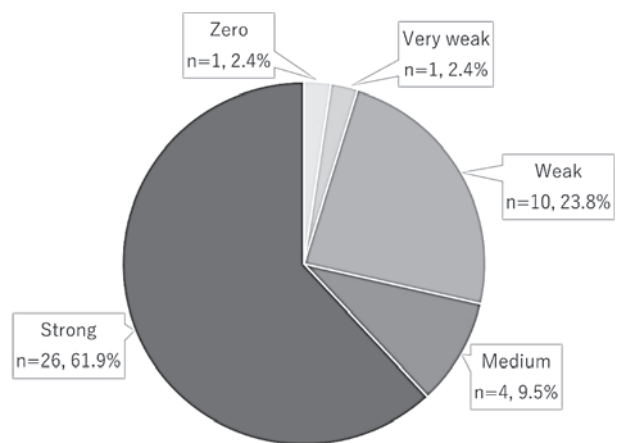


Figure 1. Results of the stable microbubble test.

Zero, 0 /mm²; Very weak, 0-2 /mm²; Weak, 3-10 /mm²; Medium, 11-20 /mm²; and Strong, 21 or more /mm². Zero, Very weak, and Weak patients are classified into the pre-mature group, and Medium and Strong are classified into the mature group.

成熟群 (未成熟群)、Medium 以上をサーファクタント産生成熟群 (成熟群) に分け、患者背景、母体臨床経過、出生時の呼吸器疾患の診断、呼吸管理方法や期間について比較した。

本研究は診療録をもとに後方視的に検討した。数値は中央値 (第一四分位数-第三四分位数) で表し、総計解析は JMP14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。割合の検討は Fisher の正確検定で、中央値の検討は Wilcoxon 順位和検定で行い、p < 0.05 を有意とした。本研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号 20-0010)。

結果

42 例の SMT の結果を **Figure 1** にまとめた。最も多かったのが Strong で 26 例、61.9% であり、次に多かったのが Weak で 10 例、23.8% 認めた。RDS の可能性が高まる未成熟群 (Zero, Very weak, Weak) となったのが 12 例、28.6% であった。成熟群 (Medium, Strong) は 30 例、71.4% であった。

未成熟群と成熟群の基礎データを **Table 1** に示した。在胎期間、出生体重、Apgar score 1 分と 5 分値、帝王切開と予定帝王切開、母体ステロイド投与の有無、羊水混濁の有無の割合を比較した。在胎期間は、未成熟群 36.0 週、成熟群 34.9 週で、未成熟群の方が有意に長かった (p = 0.01)。Apgar score 1 分は未成熟群 7.5 点、成熟群 8.0 点で、成熟群が有意に高かった (p = 0.02)。Apgar score 5 分は未成熟群 8.0 点、成熟群 9.0 点で、成熟群が有意に高かった

Table 1. Clinical characteristics.

	Premature group	Mature group	p-value
Number of cases (n)	12	30	-
Gestational age (weeks)	36.0 (34.7-36.4)	34.9 (34.5-35.6)	0.01*
Gestational weeks 34/35/36 (n)	3/2/7	17/9/4	-
Birth body weight (g)	2,287 (2,145-2,688)	2,167 (1,808-2,473)	0.06*
Apgar score 1 min	7.5 (6.3-8.0)	8.0 (8.0-8.0)	0.02*
Apgar score 5 min	8.0 (7.3-9.0)	9.0 (9.0-9.0)	< 0.01*
Cesarean section (%)	83.3	73.3	0.69**
Planned cesarean section (%)	33.3	13.3	0.20**
Antenatal steroid (%)	0.0	0.0	-
Contaminated amniotic fluid (%)	0.0	10.0	0.26**

Median (first quartile-third quartile).

* Wilcoxon rank sum test, **Fisher's exact test.

Table 2. Maternal clinical courses.

	Premature group	Mature group	p-value
Chorioamnionitis (%)	0.0	6.7	1.00*
TPD (%)	33.3	60.0	0.12*
GDM (%)	33.3	6.7	0.04*
Placental malposition (%)	41.7	13.3	0.09*
FGR (%)	0.0	16.7	0.30*
NRFS (%)	16.7	23.3	1.00*

*Fisher's exact test.

TPD, threatened premature delivery; GDM, gestational diabetes mellitus; FGR, fetal growth restriction; NRFS, nonreassuring fetal status.

($p < 0.01$). 分娩方法や母体ステロイド投与や羊水混濁には有意差はなかった。

各群の母体臨床経過を **Table 2** に示した。絨毛膜羊膜炎、切迫早産、母体糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM)、前置胎盤や低置胎盤などの胎盤位置異常、胎児発育不全、胎児機能不全の割合を比較した。GDM 合併率は未成熟群が 33.3%、成熟群が 6.7% で、未成熟群が有意に高かった ($p = 0.04$)。胎盤位置異常は未成熟群は 41.7%、成熟群は 13.3% で、未成熟群の方が割合は高かったが有意差は認めなかった ($p = 0.09$)。それ以外の項目では有意差は認めなかった。

各群における出生時の呼吸器疾患の診断とサーファクタント投与の割合、呼吸管理方法、呼吸管理日数の比較を **Table 3** に示した。診断は RDS、新生児一過性多呼吸 (transient tachypnea of newborn : TTN)、胎便吸引症候群 (meconium aspiration syndrome : MAS)、肺炎について調べた。RDS の診断は、努力呼吸、呻吟などの呼吸窮迫症状があり、胸部 X 線で含気低下、顆粒状陰影、気管支透亮像など

を認める場合に行われ、その際 SMT は総合的な判断に利用された。呼吸管理方法では、酸素投与のみ (人工換気なし) と非侵襲的陽圧換気と侵襲的陽圧換気の割合を調べた。複数の呼吸管理を受けていた場合、最も侵襲の高い呼吸管理を行ったとしてカウントした。呼吸管理期間については、非侵襲的と侵襲的陽圧換気を行った期間を求めた。未成熟群の 66.7%、成熟群の 13.8% が RDS の診断となり、未成熟群で有意に多く ($p < 0.01$)、人工肺サーファクタント補充療法も未成熟群が多かった ($p < 0.01$)。TTN についてはその反対で、成熟群の方が有意に多かった ($p < 0.01$)。胎便吸引症候群や肺炎の診断となった症例は認めなかった。呼吸管理では成熟群は酸素投与のみで管理できた症例が有意に多く ($p = 0.04$)、未成熟群には気管挿管による侵襲的陽圧換気を要する症例が有意に多かった ($p = 0.04$)。呼吸管理方法には差を認めたが、呼吸管理日数では両群に有意差は認めなかった。

考 察

本研究では後期早産児の SMT の実際、SMT と母

Table 3. Respiratory clinical course.

	Premature group	Mature group	p-value
RDS (%)	66.7	13.3	< 0.01*
Surfactant (%)	66.7	6.7	< 0.01*
TTN (%)	33.3	83.3	< 0.01*
MAS (%)	0.0	0.0	-
Pneumonia (%)	0.0	0.0	-
Oxygen therapy without ventilation (%)	0.0	30.0	0.04*
Noninvasive ventilation (%)	50.0	53.3	1.00*
Invasive ventilation (%)	50.0	16.7	0.04*
Duration of mechanical ventilation (days)	9.5 (5.3-11.0)	5.5 (0.0-10.3)	0.12**

Median (first quartile-third quartile).

* Fisher's exact test, ** Wilcoxon rank sum test.

RDS, respiratory distress syndrome; TTN, transient tachypnea of the newborn; MAS, meconium aspiration syndrome.

体経過や児の臨床経過について検討した。妊娠 28 週未満を含む早産児で RDS を予測するのに SMT が適していると示した Kumazawa らの報告³⁾や、Daniel らの報告¹⁾など、後期早産児に限定しない SMT の検討は報告されているが、後期早産児のみの SMT の報告は多くない。特に肺サーファクタントの産生に影響する因子を比較したものは検索する限り初めてのものである。

肺サーファクタントは在胎 28 週頃から産生され、在胎 34 週頃には十分量が産生される²⁾。今回の後期早産児の SMT では、RDS の発症確率が高くなる Weak 以下となった児を 28.6% に認めた。後期早産児でも、出生時の呼吸障害が重篤で、RDS の診断となる児は決して少なくないということを示唆している。後期早産児でも肺サーファクタントの産生が十分でない児の割合が低くないということを確認することは、診療において重要であると考えられた。

臨床背景では未成熟群は在胎期間が有意に長く、母体経過では未成熟群に GDM 合併例が多かった。未成熟群の在胎期間は 36.1 週であり、成熟群より肺サーファクタント産生が十分であると想定される時期であったが Weak 以下の SMT となっていた。Fauzia らによると、GDM 母体から産まれた新生児は、胎児の高インスリン状態によりコルチゾールの肺成熟機能が阻害され、肺サーファクタント産生が抑制されるということが示されている⁵⁾。肺サーファクタント産生には在胎期間が大きく影響するが、今回の検討では GDM 以外の母体因子は有意差を認めなかったため、GDM の影響が在胎期間よりも大きかったと考えられ、GDM のリスクの高さが推察された。また、そもそも早産児は GDM のサーファク

ント産生阻害と同じ病態であるコルチゾール産生が不十分である。そのため、後期早産児が GDM 合併母体から出生することは、よりサーファクタント産生が低下しうる重大なリスクであると考えられた。

GDM 以外の周産期因子では、胎児に何らかのストレスがかかる場合に肺サーファクタント産生が促進される⁶⁾。絨毛膜羊膜炎は児への感染によるストレスにより、肺サーファクタント産生を促進するが⁷⁾、今回の対象には両群あわせても絨毛膜羊膜炎が少なかつたため評価は困難であった。胎盤位置異常では、予定帝王切開まで妊娠継続できると在胎期間は長く確保されるが、胎児にはストレスがかかりにくく、肺サーファクタント産生は想定ほど進んでいない、ということが起こると考えられる。今回の対象では未成熟群で胎盤位置異常が多かったが有意差はなかった。胎児発育不全や胎児機能不全は児へのストレスがかかっているため、サーファクタント産生が亢進すると考えられるが、今回の検討では有意差はなかった。

児の呼吸における評価では、診断、呼吸管理について検討した。未成熟群は RDS の診断と気管挿管による侵襲的な呼吸管理を要する症例が有意に多く、出生時の呼吸状態がより重症であった。成熟群では酸素投与のみで管理できる症例が有意に多く、軽症な症例が多かった。その一方で、両群間で呼吸管理を行った期間には差がなかった。このことは、後期早産児においても SMT によるサーファクタント産生の成熟度の評価が、RDS の診断や各症例での適切な呼吸管理につながり呼吸管理期間の差が生じなかった、ということであると考えられた。後期早産児においてもサーファクタント産生の成熟度を

SMTで評価することは有用であることが示唆された。

今回の検討には、いくつかの研究の限界がある。一つ目は後期早産児において全例ではSMTを行っていない点である。呼吸障害がなくNICUに入院しない在胎36週台の新生児などがカバーされていない。そのため、今回の研究では後期早産児全体についての言及はできないが、N-CPAP以上の治療を必要とする呼吸障害のある児についての研究であるため、臨床的に対応が必要な集団におけるデータとしての価値はあると考えている。次に、本研究の対象数が42例と少ないことが統計学的検定に影響を及ぼしている可能性がある。母体経過については症例数が増えることで、サーファクタント産生に関与する因子が明らかになる可能性がある。さらには、症例数の問題から今回は単変量解析のみしか行っていない。今後は症例数を増やし、多変量解析を含め詳細な検討を行う方針である。

結 論

後期早産児のマイクロバブルテストの実際、サーファクタント産生の成熟度と母体経過、児の臨床経過について検討した。肺サーファクタントが十分に産生されると考えられている後期早産児でも、産生が不十分である例が決して少なくないことが明らかとなった。肺サーファクタント産生には在胎期間だけでなく、GDMがより関係している可能性があると考えられた。後期早産児においてもマイクロバブルテストでサーファクタント産生の成熟度を評価することは、適切な呼吸窮迫症候群の診断や呼吸管理につながる可能性があり、検査を行う意義が示唆された。今後は症例数を増やし、後期早産児のサーファクタント産生の成熟度や呼吸状態についてより詳細

に検討していく方針である。

謝 辞

本研究は本学学生研究プロジェクト（令和2年度）において行われた。企画・調整の労を執られた委員長の新田亮行先生をはじめ、研究プロジェクト教育委員会の皆様に深謝いたします。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Chida S, Fujiwara T. Stable microbubble test for predicting the risk of respiratory distress syndrome: I. Comparisons with other predictors of fetal lung maturity in amniotic fluid. *Eur J Pediatr.* 1993; **152**(2): 148-151.
- 2) Gluck L, Kulovich MV. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1973; **115**(4): 539-46.
- 3) Kumazawa K, Hiramatsu Y, Masuyama H, et al. Prediction markers for respiratory distress syndrome: evaluation of the stable microbubble test, surfactant protein-A and hepatocyte growth factor levels in amniotic fluid. *Acta Med. Okayama.* 2003; **57**(1): 25-32.
- 4) Daniel IWBdS, Fiori HH, Piva JP, et al. Lamellar body count and stable microbubble test on gastric aspirates from preterm infants for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Neonatology.* 2010; **98**(2): 150-5.
- 5) Mohsin F, Khan S, Baki MA, et al. Neonatal management of pregnancy complicated by diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2016; **66**(9 Suppl 1): S81-4.
- 6) Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* 2012; **39**(4): 769-83.
- 7) Higuchi M, Hirano H, Gotoh K, et al. The relation between amniotic fluid surfactant concentration in preterm labour and histological evidence of chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet.* 1992; **251**(1): 35-44.