

極低出生体重児におけるマイクロバブルテストによる呼吸予後の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-12-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鴻, 千尋, 山田, 洋輔, 長谷川, 久弥, 荒井, 花 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00033343

極低出生体重児におけるマイクロバブルテストによる呼吸予後の検討

¹東京女子医科大学医学部6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オオトリ チヒロ ヤマダ ヨウスケ ハセガワヒサキ アライ ハナ
鴻 千尋^{1,2}・山田 洋輔²・長谷川久弥²・荒井 花^{1,2}

(受理 2022年8月16日)

Evaluation of Respiratory Outcomes in the Chronic Phase by a Stable Microbubble Test
in Very Low Birth Weight InfantsChihiro Otori,^{1,2} Yosuke Yamada,² Hisaya Hasegawa,² and Hana Arai^{1,2}¹The 6th Grade Student, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan²Department of Neonatology, Tokyo Women's Medical University Adachi Medical Center, Tokyo, Japan

Introduction: The stable microbubble test (SMT) determines the activity of a surfactant. SMT is useful for the diagnosis of respiratory distress syndrome. We investigated the relationship between SMT and respiratory outcomes in the chronic phase in very low birth weight infants (VLBWI).

Methods: We retrospectively reviewed 32 VLBWI who underwent SMT soon after being admitted to our institution. The median gestational age was 27.4 weeks and the median birth body weight was 968 g. We classified cases with SMT of 0-10/mm² as the premature group and those with SMT of >10/mm² as the mature group. We investigated days of mechanical ventilation and oxygen therapy, the incidence rate and clinical course of chronic lung disease (CLD), and the need of home care in both groups.

Results: There were 20 cases in the premature group and 12 in the mature group. Clinical characteristics were not significant different between the groups. The use of surfactant therapy in the premature group was significantly higher than that in the mature group. There was no significant difference in any respiratory outcomes in the chronic phase between the two groups.

Conclusion: In the chronic phase, SMT had no correlation with respiratory outcomes. Our findings suggest that the respiratory clinical course of VLBWI with premature lung were not inferior to those with mature lung owing to appropriate management by SMT.

Keywords: stable microbubble test, respiratory distress syndrome, chronic lung disease, respiratory outcomes, home oxygen therapy

緒 言

新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syn-

drome : RDS)は、極低出生体重児の呼吸障害における代表的な原因疾患である。II型肺胞上皮細胞から分

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.92.5_158

Copyright © 2022 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.

Table 1. Clinical characteristics of each group.

	Premature group	Mature group	P value
Number of cases	20	12	-
Gestational age (weeks)	27.5 (26.5-28.3)	27.3 (26.4-28.4)	0.799*
Birth body weight (g)	948 (787-1,011)	984 (672-1,052)	0.879*
Light for dates (%)	15.0	25.0	0.047**
Antenatal steroid usage (%)	50.0	66.7	0.847**
Surfactant therapy (%)	85.0	41.7	0.018**

Median (First quartile-Third quartile)

*Wilcoxon test **Fisher test

泌される肺サーファクタントの量が不十分な状態で出生することにより発症する。肺サーファクタントは界面活性を持ち、肺胞の気-液界面の表面張力を低下させ、肺胞虚脱を防止する。在胎 34 週頃以降に十分量が産生されるため、極低出生体重児ではその産生が足りず、肺胞が虚脱し膨らみにくい状態で出生するため呼吸障害が生じる。治療としては、人工呼吸管理と人工肺サーファクタント製剤の気管内投与が有効である¹⁾。

マイクロバブルテスト (stable microbubble test : SMT) は、肺サーファクタントの活性度、つまり肺の成熟度を評価するために行われる²⁾。胃液または羊水にピペットにて気泡を発生させ一定時間静置したのちに、肺サーファクタントによる界面活性によって極小の泡 (マイクロバブル) がどのくらい残っているか、を計測する検査である。SMT はベッドサイドで可能な比較的簡便な検査であり、RDS の診断、人工肺サーファクタント投与の判断に有用であることが知られている³⁾。しかし、SMT が急性期の呼吸管理以降にどのように影響しているかについては報告が少ない。新生児は急性期以降にも多くの呼吸についての問題点があり、人工呼吸の長期化、慢性肺疾患 (chronic lung disease : CLD) への進展、在宅酸素療法 (home oxygen therapy : HOT)、在宅人工呼吸療法 (home mechanical ventilation : HMV) の必要性などがあげられる。これらは急性期の呼吸管理の影響を受けるため、急性期に慢性期の呼吸予後について評価できることは重要である。そこで本研究では、極低出生体重児の SMT による肺の成熟度と慢性期以降の呼吸予後との関連について検討した。

対象と方法

対象は、2011 年 12 月から 2019 年 11 月の間に東京女子医科大学東医療センターに入院した極低出生体重児のうち、在胎期間が 29 週未満で、人工肺サーファクタント投与前に SMT を行った 32 例である。

検討は診療録をもとに後方視的に行われた。

対象の在胎期間中央値は 27.4 週、出生体重中央値は 968 g であった。新生児集中治療管理室 (neonatal intensive care unit : NICU) に入院後、胃液を採取し、既報の通り SMT を行った⁴⁾。SMT が 0~10 個/mm² をマイクロバブル産生未成熟群 (未成熟群)、11 個以上/mm² をマイクロバブル産生成熟群 (成熟群) に分類し、呼吸予後について比較した。慢性期の呼吸予後は、人工呼吸管理日数、酸素投与日数、CLD 発症率、修正 36 週時点での酸素投与などの治療が必要な CLD (CLD36) の割合、修正 40 週時点での酸素投与などの治療が必要な CLD (CLD40) の割合、HOT・HMV 導入の有無を評価した。

各群の数値は中央値 (四分位値) で表し、統計解析は JMP14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。割合の検討は Fisher の検定で、中央値の検討は Wilcoxon の検定で行った。このとき P<0.05 を有意差ありとした。また、本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を受けて行われた (承認番号 : 5383)。

結 果

未成熟群は 20 例、成熟群が 12 例であった。各群の臨床背景を **Table 1** に示した。在胎期間の中央値は未成熟群 27.5 週、成熟群 27.3 週、出生体重中央値は未成熟群 948 g、成熟群 984 g で、週数不当軽量児 (light for dates : LFD) の割合、出生前ステロイド投与率を含めて、これらの臨床背景は、どの項目も有意差を認めなかった。出生後のサーファクタント投与は未成熟群が 85.0%、成熟群が 41.7% と未成熟群が有意に高かった。

呼吸予後の比較を **Table 2** に示した。呼吸管理日数の中央値は未成熟群 79.5 日、成熟群 124.0 日、酸素投与日数は未成熟群 47.5 日、成熟群 60.0 日であり、いずれも有意差は認めないが成熟群の方が長い傾向になった。CLD 発症率については未成熟群 55%、成

Table 2. The respiratory outcomes of each group.

	Premature group	Mature group	P value
Mechanical ventilation (days)	79.5 (71.0-110.5)	124.0 (66.5-190.0)	0.207*
Oxygen therapy (days)	47.5 (21-79)	60.0 (14.5-154.2)	0.697*
CLD (%)	55.0	75.0	0.452**
CLD 36 (%)	55.0	75.0	0.452**
CLD 40 (%)	35.0	50.0	0.474**
Home oxygen therapy · Home mechanical ventilation (%)	10.0	25.0	0.338**

Median (First quartile-Third quartile)

*Wilcoxon test **Fisher test

CLD, chronic lung disease; CLD 36/40, CLD with respiratory care at corrected gestational age of 36/40 weeks.

熟群 75% で有意差は認めないが成熟群が高い傾向にあった。CLD36 は未成熟群 55%, 成熟群 75% と、有意差は認められなかった。CLD40 は未成熟群 35%, 成熟群 50% と、有意差は認められなかった。HOT · HMV の割合は未成熟群 10%, 成熟群 25% と有意差を認めなかった。

考 察

本研究では、出生時の肺成熟を反映する SMT が慢性期の呼吸予後と関連があるかについて検討した。今回の結果からは、出生時の肺成熟は呼吸管理日数、CLD 発症率、在宅医療の必要性などの慢性期の呼吸予後との関連は認められなかった。また、SMT は RDS の診断への有用性や、出生後に気管挿管せずに呼吸管理可能かを SMT にて評価する Bhatia らの報告⁵⁾など、急性期の呼吸状態の評価に用いられているが、今回我々の慢性期呼吸予後の評価に用いた研究は、検索しうる限り初めてのものである。

未成熟群と成熟群において、人工肺サーファクタント投与は未成熟群に対し有意に多く行われ、酸素投与を含む呼吸管理、CLD 発症率、重症な慢性疾患の指標である CLD36 と CLD40、そういった児が在宅呼吸療法を受けた割合はいずれも有意な差を認めなかった。このことは、肺のサーファクタント分泌が不十分な未成熟な状態で出生しても、RDS の診断や人工肺サーファクタント投与など適切な管理がなされれば、肺の成熟が進んでいた児と慢性期の呼吸予後については差がなくなる、ということを示唆する。RDS は在胎 28 週未満では 50% 以上が発症する頻度の高い合併症であり¹⁾、早期診断をして適切な治療をするための SMT の重要性があらためて示されたとも考えられる。次に慢性期呼吸予後の時系列、つまり、日齢 28 に CLD の診断がつき、修正 36 週、40 週にまだ治療が必要であれば CLD36、CLD40 と

なり、退院時にも治療が必要であれば在宅呼吸療法が行われるという流れに注目した。この時系列においても成熟群、未成熟群における割合の減少傾向は似ており、このことも未熟性が予後に影響していないことを示唆すると考えられる。

統計学的な有意差は認めなかったが、酸素投与を含む人工呼吸管理、CLD、在宅医療の実施については、成熟群の方が未成熟群より実数としては日数が長く、実施率が高かった。このことは、肺が成熟していても呼吸予後が悪い症例が存在することを示唆している。新生児の肺は、出生前後から様々な複合的な要因でダメージが蓄積する。未熟性や敗血症、動脈管開存症、胃食道逆流症などがあげられている⁶⁾が、今回の結果からは、肺の未熟性以外の要因がより影響が大きい可能性がある。特に感染症については、出生前後の影響が大きいと考えられている。今後は各要因の影響度についても検討することが重要である。

最後に、本研究にはいくつかの限界がある。まず、後ろ向き研究である点と、症例数が限られていることで統計学的検定に影響を及ぼしている可能性があり、多変量またはサブグループの解析をすることが困難な点である。今後、前向き研究を行うことを検討していく。次に、NICU 入室前に手術室などで新生児蘇生の治療として人工肺サーファクタント投与が行われた例が検討に入っていない点である。新生児蘇生の際に人工肺サーファクタントが必要な児は、極低出生体重児の中でも特に重篤な群であり、肺成熟度の有無以外に呼吸予後に影響するものも多い。そのため、SMT が予後に関与しているかということについては、今回の対象での評価が適切と考えられた。

結 語

極低出生体重児に対する肺成熟を反映する SMT

の結果と呼吸予後との関連について検討した。今回の検討では出生時のSMTは慢性期の呼吸予後評価に有用ではなかった。肺が未成熟の状態でも、適切に診断治療を行うことで、肺が成熟している児と変わらない予後が期待できるとことを示唆しているとも考えられた。今後は症例数を増やし、未熟性に影響するそのほかの要因を含め、より詳細な検討を行う方針である。

謝 辞

本研究は東京女子医科大学医学部、学生研究プロジェクト（令和元年）において行われた。企画・調整の労を執られた委員長の柴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はない。

文 献

1) **Cuna A, Waldemar AC:** 9. Respiratory Distress

Syndrome. *In* Workbook in Practical Neonatology, 5th ed. (Polin R, Yoder M eds), pp137-153, Elsevier, Philadelphia (2015)

- 2) **Fiori HH, Varela I, Justo AL et al:** Stable microbubble test and click test to predict respiratory distress syndrome in preterm infants not requiring ventilation at birth. *J Perinat Med* **31** (6): 509-514, 2003
- 3) **Chida S, Fujiwara T, Takahashi A et al:** Precision and reliability of stable microbubble test as a predictor of respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Jpn* **33** (1): 15-19, 1991
- 4) **Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE et al:** Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol* **86** (8): 615-622, 1979
- 5) **Bhatia R, Morley CJ, Argus B et al:** The stable microbubble test for determining continuous positive airway pressure (CPAP) success in very preterm infants receiving nasal CPAP from birth. *Neonatology* **104** (3): 188-193, 2013
- 6) **Jensen EA, Schmidt B:** Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* **100** (3): 145-157, 2014