



早産児無呼吸発作と神経学的予後に関する検討：第二報：重症無呼吸発作が3歳時・6歳時における身体発育・精神運動発達に与える影響の検討

藤岡, 一路 ; 石田, 明人 ; 村瀬, 真紀 ; 橋本, 総子 ; 山内, 淳 ; 豊嶋, 大作 ; 湊川, 誠

(Citation)

日本未熟児新生児学会雑誌, 22(2):51-60

(Issue Date)

2010-06-15

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90001606>



早産児無呼吸発作と神経学的予後に関する検討 第二報：重症無呼吸発作が3歳時・6歳時における 身体発育・精神運動発達に与える影響の検討

*1加古川市民病院 小児科, *2神戸大学大学院 医学研究科内科系講座 小児科学分野

藤岡一路*1*2・石田明人*1・村瀬真紀*1・橋本総子*1*2
山内 淳*1・豊嶋大作*1*2・湊川 誠*1

Key Words : apnea of prematurity, very low birth weight infant, Doxapram, neurodevelopmental outcome

要 旨

目的：極低出生体重児（very low birth weight：以下VLBWと略す）における早産児無呼吸発作の重症化危険因子を検討した上で、重症無呼吸発作が神経学的予後に与える影響を検討すること。

方法：1996～2000年までの5年間に当院に入院したVLBW256例から、子宮内発育不全（intrauterine growth restriction：以下IUGRと略す）、死亡、在胎25週以下、奇形・染色体異常、二次性無呼吸発作、前回の第一報において重症無呼吸発作が稀であった在胎30週以上の症例を除いた81例のうち、修正3歳時点まで当院でフォローすることができた65例（在胎26週0日～29週6日）を対象に、修正31週時点でのドキサプラム使用の有無で2群（無呼吸群：修正31週時点でのドキサプラム使用あり、対照群：修正31週時点でのドキサプラム使用なし）に分け、両群の患者背景、3歳時・6歳時における身体発育・神経学的障害の発症率につき比較検討した。

結果：無呼吸群と対照群の患者背景に差を認めなかった。3歳時新版K式発達検査、6歳時WPPSI知能診断検査、生後6歳時点での身体発育、神経学的障害例の発症率に関して両群間に有意差を認めなかった。

結論：在胎26～29週のVLBWにおいては、基礎的臨床像・周産期背景・新生児期合併症で、重症無呼吸発作の有意な危険因子は見出せなかった。当院の検討からは、少なくとも在胎26週以上のVLBWにおいては、無呼吸発作の重症度は発育・発達に有意な影響を及ぼしていなかった。

緒 言

早産児無呼吸発作は、極低出生体重児（very low birth weight：以下VLBWと略す）の急性期管理において重要な問題点である一方で、無呼吸に伴う低酸素や徐脈は、生命や長期的な発達予後に重大な影響を及ぼす恐れがあるとされてきた^{1) 2) 3)}。

過去の早産児無呼吸発作を対象とした検討は、無呼吸発作を診療録記録における経皮的動脈血酸素飽和度（以下SpO₂）の低下、心拍数の延長で定義したものが多いが⁴⁾、この方法で正確に無呼吸発作を抽出することは極めて困難であり、早産児無呼吸発作の重症度と神経学的長期予後に関する検討は、本邦において十分なされているとはいえない。我々は第一報⁵⁾において早産児無呼吸発作の実態把握を検討し、在胎26週以上30週未満のVLBWにおける早産児無呼吸発作

別刷請求先：〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児
科学分野 藤岡一路

は、修正31週を境に軽快すること、在胎30週以上の児では重症無呼吸発作は稀であることを報告した。今回第一報の検討に基づき、当院のVLBWにおける、重症無呼吸発作合併児の患者背景、神経学的予後を検討した。

対象と方法

1996年1月から2000年12月までの5年間に加古川市民病院ベビーセンターに入院した出生体重1,500g未満のVLBWは256例であった。このうち子宮内発育不全 (intrauterine growth restriction: 以下 IUGR と略す)、奇形、染色体異常、死亡退院、慢性肺疾患の重症度が無呼吸発作に及ぼす影響が強いと考えられた在胎25週以下の児、敗血症・全身麻酔に伴う二次性無呼吸発作による再挿管症例を除いた、在胎26週以上の在胎週数相当体重 (appropriate for date: 以下 AFD と略す) 児は126例であった。重症無呼吸発作合併の定義としては、第一報の検討に基づき⁵⁾、修正31週0日の時点で、無呼吸発作の治療薬としてドキサプラム (Doxapram) を使用していた児を重症無呼吸発作合併とした。126例中で、第一報において、重症無呼吸発作合併をほとんど認めなかった⁵⁾ 在胎30週以上の症例 (45例) を除外し、在胎26~29週の児81例中で、修正3歳時点まで当院でフォローすることができた65例を対象とした。この65例を重症無呼吸発作合併を認めた無呼吸群23例、重症無呼吸発作合併を認めなかった対照群42例の2群に分け、両群の基礎的臨床像、新生児期合併症と治療、修正3歳、6歳時の発育・神経学的予後について比較検討した。

在胎週数の決定は母の最終月経より計算し、生後にBallard scoreにて確認した。対象の臨床データは診療録よりまとめた。高濃度酸素 (>40%) にても軽快しない呼吸障害については挿管し、人工換気を開始した。胸部レントゲン写真上呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome: 以下 RDS と略す) が疑われる症例あるいは呼吸状態が進行性に悪化する児に対しては、積極的に人工サーファクタント (サーファクテン®) を120mg/kgを原則として1回、気管内投与した。呼吸、循環の不安定な児に対しては入院時よりドーパミン2~4 μ g/kg/minを積極的に投与した。児の血圧は非観血的に、あるいは動脈ラインより観血的に測定し、生後早期に低血圧傾向、あるいは低蛋白血症例に対して

は入院時、積極的に20%アルブミン1g/kgを経静脈的に投与した。動脈管開存症 (patent ductus arteriosus: 以下 PDA と略す) に対しては、メフェナム酸ないしはインドメサシン投与にて閉鎖を図った。RDSの診断は胸部レントゲン写真によった。PDAの診断は、生後早期よりの経時的心エコー検査にて行った。脳室内出血 (intraventricular hemorrhage: 以下 IVH と略す) の診断は、経時的頭部エコー検査にて行った。脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia: 以下 PVL と略す) の診断は入院中の経時的頭部エコー検査と退院後の頭部MRI検査にて行った。重症未熟児網膜症は、光凝固、冷凍凝固あるいは硝子体手術を必要とする未熟児網膜症とした。修正36週時点での酸素投与例を慢性肺疾患 (chronic lung disease: 以下 CLD と略す) と定義した。退院後の発達フォローアップは小児科医と小児神経専門医で行い、修正3歳時点、修正6歳時点にフォローできた児に対して、各々臨床心理士による新版K式発達検査 (以下新K式と略す)、Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 知能診断検査 (以下 WPPSI と略す) を施行した。神経学的障害例は、城所ら⁶⁾、植松ら⁷⁾の報告に準じて、3歳時DQあるいは6歳時IQが35以上70未満の軽・中等度発達遅滞、3歳時DQあるいは6歳時IQが35未満または発達検査不能の重度発達遅滞、脳性麻痺、視覚障害、聴覚障害のいずれかと定義した。

無呼吸発作は20秒以上の呼吸停止、もしくは徐脈を伴った20秒以内の呼吸停止とした。当院における無呼吸発作の治療方針⁵⁾ は、まず少量酸素投与にて治療を開始し、次に薬物療法として第一選択にドキサプラムを、効果不十分の際はキササンチン (Xanthine) 製剤の併用を行った。それにてコントロール困難な場合は人工換気の方針とした。治療を開始する時期は、基本的に各主治医の判断に委ねられた。人工換気症例の多くは抜管時に予防的にドキサプラム少量持続投与を開始した。ドキサプラムの使用に際しては、薬剤の臨床的な効果と必要性、当院における実績、安全性と危険性を、口頭で説明した上で同意を得て使用した。アミノフィリン、テオフィリンを含むキササンチン製剤の併用に関しては主に主治医の裁量にて行った。ドキサプラムの初期投与量は0.2mg/kg/hrから開始し、必要に応じて0.5~1.0mg/kg/hrまで増量することと

し、効果十分であれば0.15～0.2mg/kg/hrまで減量も可能とした。治療中止の順序としては、無呼吸発作軽快に伴い二剤併用中であればまずドキサプラム中止を試み、その後にキサンチン製剤の中止、最後に酸素を中止する方針としていた。薬物投与にてコントロール不良な症例においては、人工換気を施行する方針とした。検討期間中、当院ではnasal-DPAPは使用しなかった。

統計学的検討は、2群の連続変数の比較にはMann-Whitney U-testを、2群の名義変数の比較にはFisherの直接確率計算法を用いて行い、多変量解析はJMP 7.0.2 (SAS Institute Japan, Tokyo)を用いてStepwise logistic regressionにて施行した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

基礎的臨床像の比較を表1に示す。在胎週数、出生体重、Apgar score、院外出生率、酸素投与日数、人工換気日数、出生体重復帰時期、full feeding到達時期については無呼吸群と対照群の2群間で有意差を認めなかった。治療に関しては、サーファクタント投与、カテコラミン投与、メフェナム酸投与、アルブミン投与、輸血療法、エリスロポエチン製剤投与、デキサメサゾン投与、GI療法は2群間で有意差を認めなかった。無呼吸群において、男児例、ドキサプラム投与、キサンチン製剤投与した例が多い傾向を認めた。周産期背景の比較を表2に示す。経産歴、高齢出産、生殖補助医療、帝王切開、多胎、妊娠高血圧症候群、

表1 基礎的臨床像の比較

	無呼吸群 (n=23)	対照群 (n=42)	P
男児/女児 (例)	13/10	14/28	0.07
在胎週数 (週)	28.1 ± 1.1	28.2 ± 1.3	0.79
出生体重 (g)	1,063 ± 170	1,112 ± 223	0.38
Apgar Score 1 分値	5.7 ± 2.2	5.9 ± 2.1	0.86
Apgar Score 5 分値	7.7 ± 1.4	7.9 ± 0.9	0.84
院外出生 (例)	1/23 (4.3%)	5/42 (11.9%)	0.31
酸素投与日数 (日)	53 ± 16	47 ± 22	0.30
人工換気療法 (例)	21/23 (91.3%)	35/42 (83.3%)	0.37
人工換気日数 (日)	5.7 ± 3.9	7.2 ± 8.4	0.97
出生体重復帰時期 (週)	36.1 ± 6.5	38.6 ± 12.5	0.51
Full feeding 到達時期 (週)	15.2 ± 3.6	17.5 ± 9.9	0.97
サーファクタント投与 (例)	21/23 (91.3%)	34/42 (81.0%)	0.27
カテコラミン投与 (例)	23/23 (100%)	42/42 (100%)	—
メフェナム酸投与 (例)	21/23 (91.3%)	39/42 (92.9%)	0.82
アルブミン投与 (例)	23/23 (100%)	40/42 (95.2%)	0.29
輸血療法 (例)	14/23 (60.9%)	19/42 (45.2%)	0.23
エリスロポエチン製剤投与 (例)	21/23 (91.3%)	40/42 (95.2%)	0.53
デキサメサゾン投与 (例)	1/23 (4.3%)	5/42 (11.9%)	0.31
GI療法 (例)	8/23 (34.8%)	15/42 (35.7%)	0.94
ドキサプラム投与 (例)	23/23 (100%)	36/42 (85.7%)	0.06
キサンチン製剤投与 (例)	19/23 (82.6%)	26/42 (61.9%)	0.08

前期破水，感染徴候，胎盤位置異常，常位胎盤早期剝離のいずれにおいても両群間に有意差を認めなかった。

新生児期合併症の比較を表3に示す。症候性PDA，Air Leak，肺出血，IVH，Grade III / IV IVH，PVL，敗血症，壊死性腸炎，CLD，重症未熟児網膜症は両群間に有意差を認めなかった。無呼吸群において，生後28日での酸素投与が多い傾向を認めた。

修正3歳時の新K式結果を図1，2に示す。修正3歳時の新版K式発達検査を施行できたのは，無呼吸

群22/23例(95.7%)：対照群38/42例(90.5%)であり，姿勢・運動(無呼吸群：88.5±9.3，対照群：83.8±17.0，P=0.07)，認知・適応(無呼吸群：83.8±8.0，対照群：85.3±12.0，P=0.66)，言語・社会(無呼吸群：85.1±10.5，対照群：82.1±12.7，P=0.34)および全領域(無呼吸群：85.0±7.6，対照群：83.6±10.7，P=0.62)の各項目において両群間で有意差を認めなかった。修正6歳時のWPPSI結果を図3，4に示す。修正6歳時のWPPSI知能診断検査を施行できたのは，

表2 周産期背景の比較

	無呼吸群 (n=23)	対照群 (n=42)	P
母体経産歴 (例)	10/23 (43.5%)	19/42 (45.2%)	0.89
高齢出産 (≥ 35歳) (例)	2/23 (8.7%)	5/42 (11.9%)	0.69
生殖補助医療 (例)	7/23 (30.4%)	6/42 (14.3%)	0.12
帝王切開 (例)	22/23 (95.7%)	35/42 (83.3%)	0.15
多胎 (例)	7/23 (30.4%)	15/42 (35.7%)	0.67
妊娠高血圧症候群 (例)	3/23 (13.0%)	2/42 (4.8%)	0.23
前期破水 (例)	14/23 (60.9%)	27/42 (64.3%)	0.78
感染徴候 (例)	10/23 (43.5%)	19/42 (45.2%)	0.89
胎盤位置異常 (例)	3/23 (13.0%)	3/42 (7.1%)	0.43
常位胎盤早期剝離 (例)	1/23 (4.3%)	0/42 (0%)	0.17

表3 新生児期合併症の比較

	無呼吸群 (n=23)	対照群 (n=42)	P
症候性PDA (例)	3/23 (13.0%)	12/42 (28.6%)	0.16
Air Leak (例)	0/23 (0%)	1/42 (2.4%)	0.46
肺出血 (例)	1/23 (4.3%)	2/42 (4.8%)	0.94
IVH (例)	5/23 (21.7%)	5/42 (11.9%)	0.29
Grade I / II IVH (例)	5/23 (21.7%)	5/42 (11.9%)	0.29
Grade III / IV IVH (例)	0/23	0/42	—
PVL (例)	1/23 (4.3%)	6/42 (14.3%)	0.22
敗血症 (例)	4/23 (17.4%)	11/42 (26.2%)	0.42
壊死性腸炎	0/23 (0%)	0/42 (0%)	—
生後28日での酸素投与 (例)	22/23 (95.7%)	33/42 (78.6%)	0.07
CLD (例)	10/23 (43.5%)	12/42 (28.6%)	0.22
重症未熟児網膜症 (例)	4/23 (17.4%)	14/42 (33.3%)	0.17

無呼吸群 14/14 例 (100%) : 対照群 28/32 例 (87.5%)
 であり, 言語性 IQ (Verbal IQ : 以下 VIQ と略す,
 無呼吸群 : 81.7 ± 16.3 , 対照群 : 81.4 ± 19.1 , $P = 0.89$),

動作性 IQ (Performance IQ : 以下 PIQ と略す, 無呼
 吸群 : 90.2 ± 12.7 , 対照群 : 90.6 ± 20.8 , $P = 0.98$), お
 よび全検査 IQ (無呼吸群 : 82.7 ± 15.1 , 対照群 : 84.2

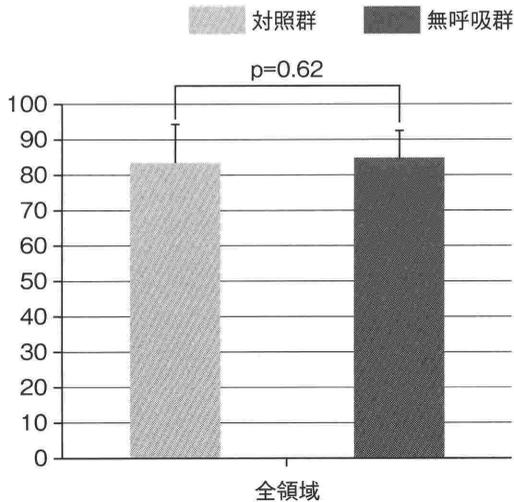


図1 修正3歳時新版K式における全領域発達指数DQの比較 (Mean ± SD)

全領域発達指数DQ (無呼吸群 : 85.0 ± 7.6 , 対照群 : 83.6 ± 10.7 , $P = 0.62$) に両群間で有意差を認めなかった。

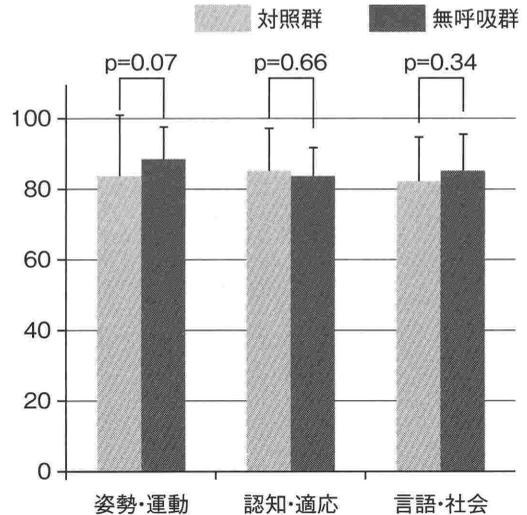


図2 修正3歳時新版K式発達検査各領域の点数比較 (Mean ± SD)

姿勢・運動発達指数DQ (無呼吸群 : 88.5 ± 9.3 , 対照群 : 83.8 ± 17.0 , $P = 0.07$), 認知・適応発達指数DQ (無呼
 吸群 : 83.8 ± 8.0 , 対照群 : 85.3 ± 12.0 , $P = 0.66$), 言語・
 社会発達指数DQ (無呼吸群 : 85.1 ± 10.5 , 対照群 : 82.1 ± 12.7 , $P = 0.34$) に両群間で有意差を認めなかった。

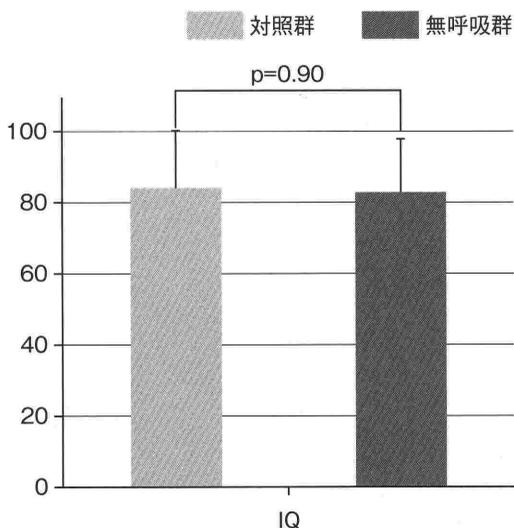


図3 修正6歳時におけるWPPSI全領域のIQ比較 (Mean ± SD)

全領域IQ (無呼吸群 : 82.7 ± 15.1 , 対照群 : 84.2 ± 16.0 , $P = 0.90$) に両群間で有意差を認めなかった。

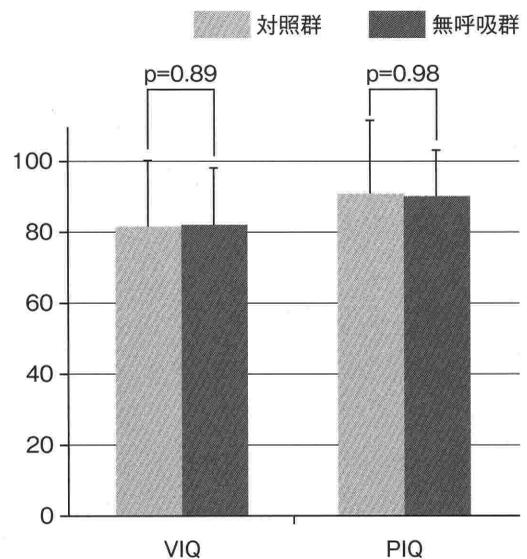


図4 修正6歳時におけるWPPSI各項目のIQ比較 (Mean ± SD)

言語性IQ (無呼吸群 : 81.7 ± 16.3 , 対照群 : 81.4 ± 19.1 , $P = 0.89$), 動作性IQ (無呼吸群 : 90.2 ± 12.7 , 対照群 : 90.6 ± 20.8 , $P = 0.98$) に両群間で有意差を認めなかった。
 VIQ : Verbal IQ, PIQ : Performance IQ

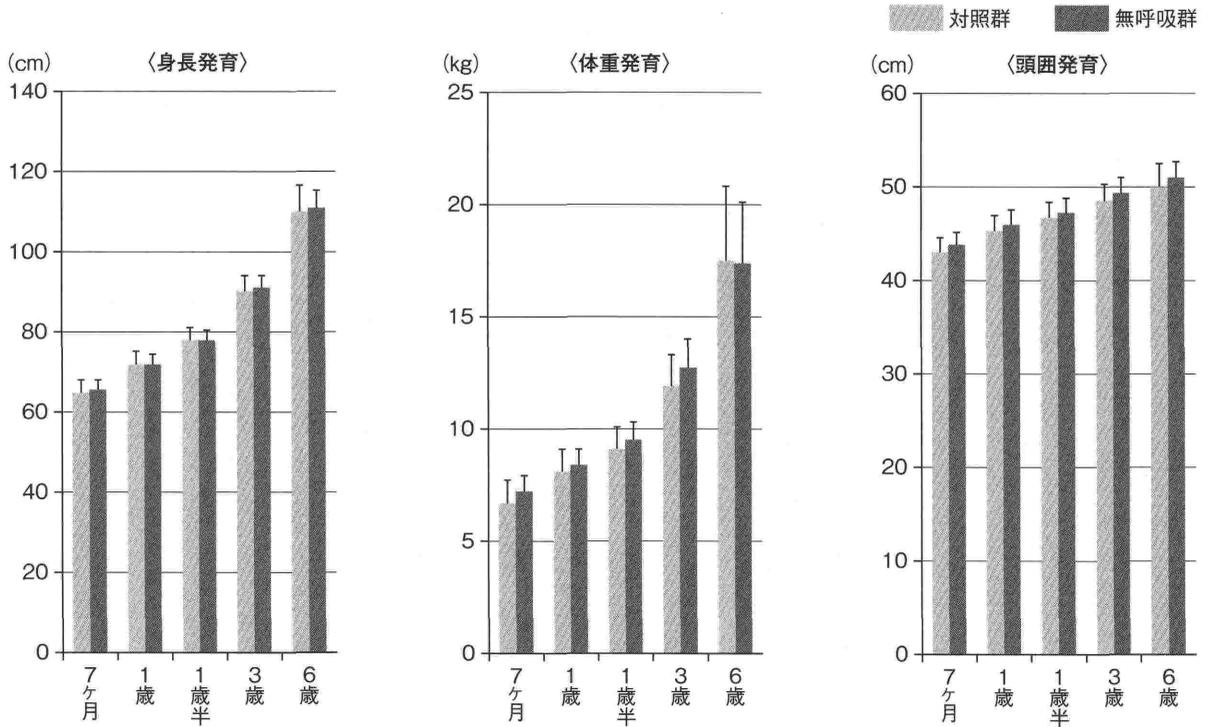


図5 両群の修正6歳までの身体発育経過の比較 (Mean±SD)

修正6歳時の身長（無呼吸群：81.7±16.3cm，対照群：81.4±19.1cm，P=0.75），体重（無呼吸群：17.4±5.0kg，対照群：17.5±3.3kg，P=0.29）頭囲（無呼吸群：51.0±1.7，対照群：50.1±2.4，P=0.42）に両群間で有意差を認めなかった。

±16.0，P=0.90)のいずれにおいても両群間で有意差を認めなかった。修正6歳時までの身体発育(身長，体重，頭囲)を図5に示す。修正7ヶ月，1歳，1歳6ヶ月，3歳，6歳時の身長，体重，頭囲の発育に関しては，両群間で有意差を認めなかった。神経学的障害例の発症率に関しては，修正3歳時では無呼吸群23例中6例(26.1%：軽・中等度発達遅滞1例，脳性麻痺3例，脳性麻痺+重度発達遅滞1例，視覚障害1例)，対照群42例中10例(23.8%：軽・中等度発達遅滞1例，脳性麻痺3例，脳性麻痺+軽・中等度発達遅滞1例，脳性麻痺+重度発達遅滞3例，視覚障害+軽・中等度発達遅滞1例，視覚障害+重度発達遅滞1例)と両群間に有意差を認めず(P=0.84)，修正6歳時では無呼吸群14例中6例(42.9%：軽・中等度発達遅滞2例，脳性麻痺2例，脳性麻痺+軽・中等度発達遅滞1例，視覚障害+軽・中等度発達遅滞1例)，対照群32例中12例(37.5%：軽・中等度発達遅滞4例，脳性麻痺2例，脳性麻痺+軽・中等度発達遅滞1例，脳性麻痺+重度発達遅滞3例，視覚障害1例，視覚障害+重度発達遅滞1例)とやはり両群間に有意差を認

めなかった(P=0.73)。修正3歳時・6歳時において，重度発達遅滞，脳性麻痺の発症率に関しても各々両群間で有意差を認めなかった。

フォローから脱落した16例(在胎28.0±0.8週，BW 1,171±118g)の内訳は，無呼吸群6例，対照群10例であり，脱落症例のうち無呼吸群と対照群について，基礎的臨床像・周産期背景・新生児期合併症に関して比較検討したが，両群間に有意差を認めなかった。また無呼吸群のうち今回検討した23例と脱落した6例，対照群のうち今回検討した42例と脱落した10例についても，各々比較検討を行ったが，基礎的臨床像・周産期背景・新生児期合併症に関していずれも両群間に有意差を認めなかった。

対象65例において，3歳時・6歳時神経学的障害例を従属変数とし，基礎的臨床像・周産期背景・新生児期合併症(表1～3)を独立変数として，Stepwise logistic regressionを施行すると，在胎26～29週の児においては，重症無呼吸発作合併を含めて，3歳時・6歳時神経学的障害例の有意な危険因子は見出されなかった。

考 案

早産児・低出生体重児の無呼吸発作は、中枢神経系（呼吸中枢）の未熟性、二酸化炭素に対する末梢化学受容器の閾値が高いこと、横隔膜の易疲労性による低換気などの要因によって起こるとされる。無呼吸発作が起こると児は低換気となり、低酸素や徐脈が起これ、これらは発達途上にある脳に障害をもたらしたり、諸臓器の機能を損ない、生命や長期的な発達予後に重大な影響を及ぼす恐れがあり、無呼吸発作の適切な管理は早産児の予後の改善のために極めて重要であるとされる^{1) 2) 3)}。

早産児無呼吸発作の出現率が在胎週数に逆相関することは古くから知られている⁸⁾。しかし、その重症化の危険因子に関しては、野村⁹⁾、Eichenwald¹⁰⁾、Cheung¹¹⁾が報告しているが、無呼吸発作に対して影響を与える病態が複数併存することの多いVLBW、なかでも在胎30週未満の症例においては、現在まで十分な検討がなされているとは言えない。野村らは超低出生体重児を対象とした検討において、在胎24～27週までのCLD合併症例では無呼吸発作が多く消失時期も遷延したと報告しており⁹⁾、Eichenwaldらも在胎24～28週までの早産児を対象とした検討において、無呼吸発作の遷延はCLDの合併と有意に相関したと報告している¹⁰⁾。これらの研究はいずれも主に超低出生体重児を対象としているために、無呼吸発作の重症度が合併するCLDの重症度に強く影響されると考えられ、呼吸中枢の未熟性による純粋な早産児無呼吸発作の重症度を検討しにくくしている。従ってわれわれは、今回早産児無呼吸発作の重症度の検討にあたり、CLDによる修飾が避けられない在胎25週以下の症例を除外した。Cheungらは無呼吸発作の重症度は人工換気期間とIVHの重症度から予測できると報告した¹¹⁾。また茨らは、PVL群と対照群の比較検討において、PVL群では無呼吸発作の頻度が有意に多いことを報告し、無呼吸発作がPVLの合併症の一つであることを指摘した¹²⁾。今回の検討では無呼吸群と対照群において、既存の報告により無呼吸発作の危険因子とされたIVH、PVL、人工換気期間、CLDなどに有意差を認めず、両群間の患者背景に有意差を認めたものはなかった。従って当院の在胎26～29週の早産児における無呼吸発作の重症度は、呼吸中枢の未熟性の差のみ

によって決定される可能性が強いことが示唆された。

重症早産児においては神経学的予後に影響を与える複数の因子が併存することが多く、交絡因子を十分に調整することが困難であり、早産児無呼吸発作と神経学的予後の関係については、一致した見解は存在しない^{13) 14)}。Cheungらは1,250g以下、在胎32週以下のVLBWについて、修正35週以降も遷延する無呼吸発作が中枢神経予後に影響するかを前方視的に検討し、無呼吸発作時の徐脈の程度と無呼吸の頻度は予後不良と相関せず、無呼吸発作時のdesaturationの程度は予後不良と相関したが、それはむしろIVHなどの中枢神経障害に伴う神経学的後遺症を示唆するものではないかと結論している¹¹⁾。Janvierらは1,250g以下、在胎32週以下のVLBWにおいて、無呼吸発作のエピソードと3歳時点の中枢神経予後との関連を検討し、無呼吸発作を認めた総日数が予後不良と相関したと報告した⁴⁾。しかしながら、彼らの検討においては、多変量解析の際にCLDを含めておらず、無呼吸発作に対するCLDの影響を除外できていないこと、無呼吸治療薬の使用量と使用期間に関するデータが残されていないため、無呼吸発作に対する治療介入の影響を除外できていないことなど、早産児無呼吸発作の重症度と神経学的予後の関連を直接的に反映しているかは疑問である。Pillekampらは77例のVLBWについて無呼吸発作と中枢神経予後との関連を検討し、無呼吸発作消失の遷延と重度の無呼吸発作の存在が予後不良と関連したと報告したが¹⁴⁾、対象にCLDの児が含まれていること、検討に際して用いた無呼吸発作の重症度の評価スコア（無呼吸発作の持続時間、酸素飽和度低下、心拍延長、無呼吸発作に要した刺激の種類、回復の度合いにより無呼吸発作の重症度を6種類に分類し、各々1点～15点まで点数を割り振り、無呼吸発作が生じる毎に加算していくシステム）が一般的でないことなどの問題があり、彼ら自身も無呼吸発作自体が未熟児の神経発達に悪影響を与えるのかどうかを答えることはできないと述べている¹⁴⁾。一方で、Anneらは退院時に無呼吸発作を認めていた早産児と在胎週数、出生体重、IVH、人工換気期間、CLDを一致させた対照群を比較して、発達予後不良例に有意差を認めなかったと報告した¹⁵⁾。Davidらは164例のVLBW生存例について2歳時の神経学的予後を検討し、多変量解析の結果、CLD、出生体重<1,000g、人工換気期

間は予後不良の独立した危険因子であったが、無呼吸発作自体は独立した危険因子とはならなかったと報告している¹⁶⁾。Parvinらは454例の早産児から、重症の無呼吸発作に伴う徐脈のエピソードを呈した症例8例を抽出し、その長期予後を検討したが、明らかな予後不良症例は認めなかったと報告している¹⁷⁾。

以上の如く、諸外国からの報告は散見されるが、本邦における早産児無呼吸発作と神経学的予後に関する検討は、検索しえた限りで未熟児遷延性無呼吸発作例において聴性脳幹反応を検討した川瀬らの報告のみであった¹⁸⁾。彼らは、遷延性無呼吸(+)においてI, III, V波潜時、I - III波間潜時の有意な延長を認めたが、I - V波間潜時に有意な差はなかったと報告した。この検討においても、I - V波間の潜時に有意差を認めず、遷延性無呼吸群が聴力予後不良の危険因子とならないことが示唆されたが、長期の神経学的予後を検討したものではない。一方で、以前より無呼吸発作が生じると脳血流の低下が生じることが知られており、無呼吸発作が虚血性脳障害に関与する可能性が指摘されてきた¹⁹⁾。成書にも、早産児において頻回の無呼吸発作はPVLの素因になると記載されている²⁰⁾。しかしながら、茨らのPVLの発症危険因子に関する検討では、PVL群において無呼吸発作の頻度が多かったが、無呼吸発作の多発時期と推定されるPVLの発症時期に大きなずれを認めていたことから、彼らは無呼吸発作がPVLの原因となっているのではなく、PVLの合併症である可能性を指摘した¹²⁾。また佃らは、VLBWの生後2週以降のIVH発症に関する検討において、日齢70で未熟児網膜症に対する光凝固後に、無呼吸発作の増加とIVHの発症を確認した症例を報告したが、光凝固により激しく啼泣したことをIVHの原因と推定しており²¹⁾、無呼吸発作の増加はIVHの合併症としている。今回の我々の検討においても、無呼吸群と対照群においてIVH、PVLの発症頻度に有意差を認めず、神経学的予後にも有意差を認めなかったことから、薬物療法により適切にコントロールされた人工呼吸管理を必要としない程度の無呼吸発作であれば、IVH、PVLの成因とならない可能性が示唆された。また本研究は、26～29週という限定した週数群であるとは言え、本邦において早産児無呼吸発作と神経学的長期予後の関連を6歳時までフォローした初めてのものであるが、基礎的臨床像・周産期背景・

新生児期合併症に差を認めない無呼吸群と対照群において、3歳時新版K式発達検査、6歳時WPPSI知能診断検査、修正6歳時までの身体発育、3歳時・6歳時の神経学的障害例の発症率において、両群間に有意差を認めなかった。また3歳・6歳神経学的障害の危険因子の多変量解析による検討においても、新生児期の重症無呼吸発作合併は、全く有意な危険因子とは認められず、この週数群においては新生児期の重症無呼吸は、重大な神経合併症および、長期的発育・神経学的予後とは関連しないことが明らかになった。

今回の我々の検討にはいくつか重要な問題点が存在する。まず第1に、第一報で報告した如く、当該検討期間においては、客観的に無呼吸発作を把握するための呼吸心拍監視モニターが存在しなかったため、無呼吸発作の回数により無呼吸発作の重症度を後方視的に評価することはできていない。そこで、当院において未熟児無呼吸発作に対する第一選択の治療薬であったドキサプラムの投与期間により重症無呼吸群を定義することとし、第一報により在胎30週未満の極低出生体重児における無呼吸発作の軽快時期であることがわかった修正31週を境に二群に分け、修正31週以降も無呼吸発作に対してドキサプラム治療を要した群を重症無呼吸群と定義することとした。第一報における補完的な検討で、修正31週を境に刺激を要する無呼吸発作回数も減少しており、治療経過にほぼ近似するものであったことを確認している。しかしながら、本検討では、無呼吸発作の重症度は無呼吸発作の遷延を意味しており、単回の無呼吸発作の重症度が中枢神経予後に与える影響に関しては十分には明らかにできていない。第2に、本検討は後方視的研究であり、前方視的に早産児無呼吸発作の長期予後を検討したものではない。当院においては、原則としてVLBWは退院後少なくとも、修正7ヶ月、修正1歳、修正1歳6ヶ月、修正3歳、修正6歳時に発育・発達のフォローのために受診する方針としていたが、本研究は前方視的に実施したものではないため、実際は患者家族の意向を最優先としており、修正6歳時までの全症例の厳密なフォローは困難であった。しかしながら、フォローから脱落した症例が無呼吸群と対照群の2群比較の結果に及ぼす影響に関しては、脱落症例のうち無呼吸群と対照群の比較検討にて有意差を認めず、無呼吸群、対照群それぞれについて検討症例と脱落症例の比較検討で

有意差を認めなかったことから、結果に影響を及ぼしていない可能性が高いと考えている。今後は検討結果の信頼性をより高めるためには、前方視的検討による十分なフォローアップ症例を確保した研究での確認が欠かせないと考える。第3に、本研究では在胎25週以下の症例を除外しているため、今回の検討結果は在胎25週以下の超早産児には適応できない。先に述べたように在胎25週以下の症例においては、無呼吸発作に対するCLDの与える影響が大きいと考えられるため、本検討における早産児無呼吸発作と神経学的予後の関係と結果が異なる可能性が考えられる。今後、在胎25週以下の症例において早産児無呼吸発作と神経学的予後の関連につき検討していくにあたり、CLDに伴う肺性のdesaturationと無呼吸発作の鑑別が欠かせないと考えられ、客観的かつリアルタイムに無呼吸発作を把握可能な呼吸心拍監視モニターを用いた検討を計画している。また、本検討からも未熟な在胎25週以下の症例において神経学的予後を検討するにあたっては、薬剤の中樞神経系に与える影響の考慮も必要と考えられ、併用薬剤の使用に関してもより厳密なプロトコルが必要と考えている。最後に、本研究は単一施設における研究であり、症例数が少ないため結果の信頼性は十分とはいえない。多施設間で、大規模な症例数での検討は必要であり、現在山崎らにより遂行中の早産児無呼吸発作に対するドキサプラム低用量投与に関するランダム化比較試験では、3歳時に新版K式発達検査により神経学的予後を評価する予定であり、その結果が待たれる²²⁾。しかしながら上述したように本邦における早産児無呼吸発作と長期予後に関する報告は少なく、以上の様々な問題点を踏まえた上で、われわれの検討結果は、今後の無呼吸発作と予後、ならびに長期予後を見据えた早期無呼吸発作の管理を考える上で意義を有すると考えられる。

結 論

当院の在胎26～29週の早産児においては、無呼吸発作の重症度は周産期要因・新生児因子によらず、主に呼吸中枢の未熟性の差によって決定されると考えられる。在胎26～29週の早産児においては、無呼吸発作の遷延は児の合併症、長期的予後に負の影響を与えないことが示唆された。

本論文の要旨は第111回日本小児科学会学術集会(2008年、於:東京都)、第44回日本周産期・新生児医学会学術集会(2008年、於:神奈川県)において発表した。

文 献

- 1) Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, et al. Cerebral palsy in very low birthweight infants surviving to 2 years with modern perinatal intensive care. *Am J Perinatol* 1987; 4: 29-35.
- 2) Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics* 1985; 76: 339-344.
- 3) Stoll BJ, Kliegman RM: Respiratory tract disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Ed. *Nelson textbook of pediatrics*, 17th Ed, 2004; 573-574.
- 4) Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, et al. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2004; 24: 763-768.
- 5) 藤岡一路, 石田明人, 村瀬真紀他. 早産児無呼吸発作と神経学的予後に関する検討 第一報: 長期予後検討のための早産児無呼吸発作の実態把握. *日未熟児新生児会誌* 2010; 22: 89-96.
- 6) 城所博之. 新生児神経学トピックス 新生児医療が超低出生体重児の中樞神経予後に与えるインパクト. *脳と発達* 2009; 41: 118-123.
- 7) 植松紀子. 知能の発達のみかたとその障害 知的障害の評価・記録方法. *小児内科* 2010; 42: 397-402.
- 8) Thomas N, Hansen C, Anthony C. Control of Breathing. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Ed. *Avery's Diseases of the Newborn*, 8th Ed, 2005; 616-633.
- 9) 野村真二, 林谷道子, 中田裕生他. 超低出生体重児における無呼吸発作の臨床的検討. *日未熟児新生児会誌* 2007; 19: 109-114.
- 10) Eichenwald EC, Aina A, Stark AR, et al. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997; 100: 354-359.
- 11) Cheung PY, Barrington KJ, Finer NN, et al. Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with pre-discharge apnea. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 14-20.
- 12) 茨聡. 周産期における脳室周囲白質軟化症(PVL)の発症危険因子の検討. 平成9年度厚生省心身障害研究「新生児期の疾患とケアに関する研究」報告書, 1998: 34.
- 13) Martin RJ, Abu-Shaweeh JM. Control of breathing and neonatal apnea. *Biol Neonate* 2005; 87: 288-95.
- 14) Pillekamp F, Hermann C, Keller T, et al. Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity- implications for neurodevelopment. *Neonatology* 2007; 91: 155-161.
- 15) Koons AH, Mojica N, Jadeja N, et al. Neurodevelopmental outcome of infants with apnea of infancy. *Am J Perinatol* 1993; 10: 208-211.
- 16) David IT, Yvonne MR, Yvonne RB, et al. Apnoea in very

- low birthweight infants : Outcome at 2 years. Aust Paediatr. J 1986 ; 22 : 131-134.
- 17) Dorostkar PC, Arko MK, Baird TM, et al. Asystole and severe bradycardia in preterm infants. Biol Neonate 2005 ; 88 : 299-305.
- 18) 川瀬久美子, 山崎俊夫, 増田恵子他. 未熟児遷延性無呼吸発作例における ABR (聴性脳幹反応) の検討. 小児科臨床 1995 ; 48 : 1975-1978.
- 19) Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy. In : Volpe JJ, Ed. Neurology of the newborn, 5th Ed, 2008 ; 401-480.
- 20) Madan A, Hamrick SEG, Ferriero DM : Central Nervous System Injury and Neuroprotection. In : Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Ed. Avery's Diseases of the Newborn, 8th Ed, 2005 ; 971-972.
- 21) 佃和弥, 伊東利幸, 村瀬真紀他. 極低出生体重児の脳室内出血の発生時期に関する検討 特に生後2週以降の脳室内出血について. 日新生児会誌 1997 ; 33 : 766-772.
- 22) 山崎俊夫. 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与法に関するランダム化比較試験. 臨床試験実施計画書 2007.

Clinical Study of Apnea Attacks on Very Low Birth Weight Infants

Second Report : Effect of Severe Apnea Attacks on Growth and Neurodevelopmental Outcome at 3 and 6 years of corrected age

Kazumichi FUJIOKA *¹*², Akihito ISHIDA *¹, Masanori MURASE *¹, Fusako HASHIMOTO *¹*²
Atsushi YAMAUCHI *¹, Daisaku TOYOSHIMA *¹*², Makoto MINATOGAWA *¹

*¹Department of Pediatrics, Kakogawa Municipal Hospital

*²Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

Objective : The objective of this study is to assess the risk factors of apnea attacks of prematurity, and to clarify the effect of severe apnea attacks on growth and Neurodevelopmental outcome in Very Low Birth Weight Infants (VLBWI).

Method : Sixty-five Very Low Birth Weight Infants (VLBWI) born more than 25 weeks, less than 30 weeks, admitted to the neonatal intensive care unit in Kakogawa Municipal Hospital from 1996 to 2000 were divided into two groups ; infants of Apnea Group (23 infants ; with severe apnea attacks) needed Doxapram at 31 corrected weeks for apnea control, and infants of Control Group (42 infants ; without severe apnea attacks) didn't need Doxapram at 31 corrected weeks.

Results : There were no significant difference in patient background between Apnea Group and Control Group. Somatic growth in body weight, height, and head circumference from discharge to 6 years of corrected age, mean score of Kyoto Scale of Psychological Development at 3 years, mean score of Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence at 6 years, and the ratio of severe handicapped at 3 and 6 years were not different between the two groups.

Conclusion : There was no risk factor of severe apnea attacks in VLBWI born more than 25GW in our institution. In this study, severity of apnea attacks didn't have any particular effect on Growth and Neurodevelopmental outcome, at least in VLBWI more than 25GW.