

岩手医科大学
審査学位論文
(博士)

サーファクタント補充療法を受けた呼吸窮迫症候群児の成績： 補充後の反応型と短期予後の危険因子解析

草野修司, 葛西健郎, 武藤秀和, 鳥谷由貴子, 白澤聡子,
小西 雄, 外館玄一郎, 松本 敦, 千田勝一
岩手医科大学医学部, 小児科学講座

(Received on February 15, 2013 & Accepted on February 28, 2013)

要旨

岩手医科大学附属病院新生児集中治療室で 2007～2011 年の最近 5 年間にサーファクタント補充療法を受けた呼吸窮迫症候群 (RDS) 児の成績を検討するため, 中等症・重症 RDS としてサーファクタント補充を受けた出生体重 501～2,500 g の 245 人を対象に, サーファクタント補充後の反応型と短期予後を 1992～1996 年の先行成績と比較した. 反応型は速効持続型, 反復型, 反応不良型に分類し, 脳室内出血, 慢性肺疾患, 死亡の危険因子解析をロジスティック回帰分析で行った. この結果, 最近 5 年間は先行成績と比

較して, 在胎 23 週, および出生体重 501～750 g の RDS 児が有意に増加し, RDS の重症度が高かったが, 速効持続型は 87%, 反復型は 5%, 反応不良型は 8% であり (その後の死亡例を含む), 両期間で有意差を認めなかった. しかし, 最近 5 年間は低血圧と慢性肺疾患, 死亡が有意に多かった. 脳室内出血, 慢性肺疾患, 死亡に共通する危険因子は在胎期間と出生体重であった. 早産率が増加している中, 今後は特に未熟な超早産の増加を予防することが重要課題と考えられた.

Key words: *respiratory distress syndrome, surfactant therapy, response pattern, short-term outcome, risk factors*

I. 緒 言

新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, 以下 RDS と略) に対するサーファクタント補充療法は, 1987 年にわが国で世界に先駆けて実用化された. その開発者が 1982 年に本学へ就任したことに伴い, 岩手医科大学附属病院に新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit, 以下 NICU と略) が設置され, サーファクタント補充療法の臨床試験が先だてて行われた. そのため, 本療法の最適化を図る目的で, NICU 開設から 15 年間にわたり, 5 年ごとにサーファクタント補充後の反応型と短期予後, およびそれらの危険因子を解析した. この結果, 1992～1996 年の 3 期には先の 1 期, 2 期よりもこれらの成績が飛躍的に改善したことを報告した^{1,2)}. この成績は, RDS に対する本療法

の効果を最大限引き出す周産期管理がほぼ達成されたことを表している³⁾.

一方, わが国では 1991 年に早産の定義が 24 週以降から 22 週以降に変更になり, 最近では総出生数が減少する中で, 極めて未熟な超早産児 (<在胎 28 週) の実数と割合が増加している. それに伴って, 当 NICU へ入院する超早産児数も増加している.

本研究では, 最近 5 年間に当 NICU へ入院した RDS 児を対象に, サーファクタント補充後の反応型と短期予後を解析し, 1992～1996 年の成績と比較することを目的とした.

II. 対象と方法

対象の選択基準とサーファクタント補充方法, 呼吸管理法, サーファクタント補充後の反応型の分類, および合併症の定義は, 特に

変更の断りがない限り, 当 NICU の 15 年間の既報^{1,2)}と同様に行った.

1. 対象

対象は当 NICU 開設後 25 ~ 30 年に当たる 2007 年 1 月から 2011 年 12 月までの 5 年間に当 NICU に入院し, サーファクタント補充を受けた RDS 児のうち, 出生体重が 501 ~ 2,500 g で, 重症度が中等症・重症のものとした. RDS の重症度はサーファクタント補充前の ventilatory index (以下 VI と略) で分類し, $VI < 0.047$ を軽症, $0.047 \sim 0.133$ を中等症, ≥ 0.133 を重症とした. VI は人工換気により血液ガスを基準範囲に保っているときの FIO_2 と mean airway pressure (MAP) および PaO_2 から, $FIO_2 \times MAP / PaO_2$ の計算式で求めるもので, 中等症は PaO_2 を 60 mmHg に保つときの $FIO_2 \geq 0.4$, $MAP \geq 7$ cmH₂O, 重症は $FIO_2 \geq 0.8$, $MAP \geq 10$ cmH₂O に相当する.

対象期間に RDS 児は 287 人が入院し, 出生体重と重症度が上記の条件に一致した 245 人を対象とした. 除外された 42 人の内訳は, 出生体重 ≤ 500 g と $\geq 2,501$ g がそれぞれ 17 人と 5 人, 軽症 RDS が 14 人, 先天奇形が 3 人 (胎児期の中腸軸捻転, 先天性多嚢胞腎, Allagille 症候群それぞれ 1 人), サーファクタント補充後に別の疾患のため生後 7 日以降に搬送されたものが 3 人であった.

RDS の診断は当 NICU 入院後に人工換気 ($FIO_2 \geq 0.3$ かつ $MAP \geq 6$ cmH₂O) が必要で, ①呼吸窮迫が進行し, 胸部 X 線写真で網状顆粒状陰影と気管支透亮像を呈するもの, または②出生直後に採取した胃液の stable microbubble test でサーファクタント欠乏 (< 10 個/mm²) を示すものとした⁴⁾.

2. サーファクタント補充方法と呼吸管理法

サーファクタント補充方法はサーファクテン[®] (田辺三菱製薬, 大阪) の 1 バイアルを生理食塩液 3 ml に懸濁し, 体位変換をしな

がらこれを気管内へ 5 回に分けて投与した. 投与量は出生体重 1 kg 当たり 1 バイアルを基本とし, < 1.0 kg には 1 バイアル, $1.0 \sim 2.0$ kg には 2 バイアル, ≥ 2.0 kg には 3 バイアルとした. サーファクタントの再投与基準は, 投与後 3 時間以上経過しても $FIO_2 \geq 0.3$, $MAP \geq 6$ cmH₂O の場合とした.

呼吸管理は従来型の定常流・従圧式人工換気に代わって吸気同調式モードを備えた人工呼吸器で行い, 経皮酸素分圧 ($tcPO_2$) を 60 ~ 80 mmHg, 経皮二酸化炭素分圧 ($tcPCO_2$) を 40 ~ 50 mmHg に, 抜管後は一部の症例で SpO_2 を 90 ~ 95% に保つよう, 換気設定を調節した.

対象期間はサーファクタント補充療法の臨床試験がすでに終わり, 血液ガスを採取する動脈ルートを原則として確保していないため, VI の計算には PaO_2 に代わって $tcPO_2$ を使用した. 血液ガスの pH と base excess は, 温めた足底を穿刺して採取した毛細血管血で測定した.

3. サーファクタント補充後の反応型

対象について, 設定時間 (サーファクタント補充前と, 生後 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 時間) の換気条件, $tcPO_2$, $tcPCO_2$ を記録し, これから VI を算出した. サーファクタント補充後の反応型は VI の変化に基づいて以下のように分類した. ①速効持続型: 補充後 6 時間以内に $VI < 0.047$ に改善し, その状態が持続するもの. ②反復型: 速効後, $VI \geq 0.047$ に反復するもの. ③反応不良型: 速効しないもの.

生後 96 時間までの抜管例 ($n=42$) については MAP を 2 cmH₂O とし, 抜管後に持続陽圧呼吸で管理した児 ($n=5$) はその陽圧を MAP として VI を計算した. 抜管後に SpO_2 でモニターした児 ($n=20$) の VI は, 酸素解離曲線⁵⁾ から PaO_2 を求めて計算した.

4. 合併症の診断

頭部超音波検査と心臓超音波検査は早産児

管理のルーチン検査であり、経時的に施行した。合併症は以下のように定義した。①肺炎・敗血症：胸部 X 線写真で RDS に一致しない異常陰影があり、かつ母体感染、臍帯血 CRP 陽性、臍帯血 IgM ≥ 30 mg/dl、細菌培養陽性が複数認められるもの⁶⁾。②低血圧：循環作動薬の投与を必要とする循環不全（疑いを含む）が存在するもの。③脳室内出血：頭部超音波検査で脳室内出血を認めるもの（papile 分類 \geq grade II）。④動脈管開存症（大量短絡）：心臓超音波検査で動脈管を介する左右短絡を認め、左房/大動脈径比 > 1.4 または左室収縮期時間 < 0.27 のもの⁷⁾。⑤慢性肺疾患：受胎後 36 週を越えて持続性の呼吸障害を呈し、酸素投与が必要で、胸部 X 線写真で不透亮像や気腫像または線維化がみられるもの¹⁾。⑥未熟網膜症：国際分類の診断基準に従い、レーザー光凝固術を行ったもの⁸⁾。

NICU 開設後 15 年間は超音波機器の解像度の問題で脳室周囲白質軟化症の診断が難しかったが、本研究ではその診断を頭部超音波検査で脳室周囲の白質主体に嚢胞を認めるものとした（cystic PVL）。また、最近注目されるようになった晩期循環不全は、循環動態が安定した生後数日以降に、明らかな原因がなく血圧低下か尿量減少のいずれかを認めるものとした⁹⁾。

5. 統計解析

計量データの比較は *t* 検定または Mann-Whitney 検定で行い、平均値 \pm SD または中央値（四分位範囲）で表した。計数データの比較は Fisher の直接確率計算法または χ^2 検定で行い、人数（%）で表した。反応型の比較は Cochran-Mantel-Haenszel 検定で行った。短期予後の危険因子解析は、脳室内出血、慢性肺疾患、死亡をそれぞれ従属変数としたロジスティック回帰分析で行った。これらの独立変数には、周産期因子（在胎週数、出生体重、small-for-dates 児、性別、院内出生、

Apgar スコア 1 分値・5 分値、母体への子宮収縮抑制薬投与、母体へのステロイド薬投与、前期破水、多胎、帝王切開）と、サーファクタント補充前後の因子（補充前 pH、補充前 base excess、補充前 VI、初回サーファクタント補充生後時間、初回サーファクタント補充量、補充に対する反応型、再投与、人工換気日数）、および合併症（肺炎・敗血症、低血圧、気胸、間質性肺気腫、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、動脈管開存症、晩期循環不全、肺出血、壊死性腸炎、慢性肺疾患、死亡の中から独立変数を除く）を用いた。

統計解析には SPSS（ver.18.0, IBM, 東京）を使用し、有意水準を $p < 0.05$ （両側検定）とした。

III. 結 果

1. 対象の特徴

対象の特徴を表 1 に示す。対象数は 1992～1996 年よりも約 2 倍に増加した。在胎週数と出生体重に有意差はなかったが、在胎 23 週は 1992～1996 年の 1 人（0.8%）から 2007～2011 年の 18 人（7.5%）へ有意に増加し（ $p=0.005$ ）、また、出生体重 501～750 g も 1992～1996 年の 19 人（15%）、から 2007～2011 年の 68 人（28%）へと有意に増加した（ $p=0.005$ ）。ほかに、本対象は 1992～1996 年よりも Apgar スコア 1 分値、5 分値とも有意に高く、母体へのステロイド薬投与と前期破水、帝王切開が有意に多かった。また、サーファクタント補充前の VI は有意に高く、初回サーファクタント補充生後時間は有意に短かった。そのほかの項目には両期間で有意差を認めなかった。

2. サーファクタント補充後の反応型

VI の経過はサーファクタント補充後に両期間で有意差を認めず、生後 12 時間以降は呼吸管理中のほぼ正常域（VI < 0.030 ）に達した（図 1）。

サーファクタント補充後の反応型は、1992

表 1. 対象の特徴

	1992～1996年 n=128	2007～2011年 n=245	p 値
在胎週数	28.2 ± 2.6	28.3 ± 3.1	0.988
出生体重 (g)	1163 ± 423	1097 ± 442	0.088
Small-for-dates 児	27 (21)	39 (16)	0.227
男児	69 (54)	122 (50)	0.451
院内出生	109 (85)	221 (90)	0.147
Apgar スコア 1 分値	3 (2.5)	5 (3.6)	<0.001*
Apgar スコア 5 分値	7 (6.8)	7 (6.8)	0.030*
母体への子宮収縮抑制薬投与	110 (86)	200 (82)	0.293
母体へのステロイド薬投与	83 (65)	187 (76)	0.015*
前期破水	22 (17)	71 (29)	0.012*
多胎	25 (20)	61 (25)	0.243
帝王切開	87 (68)	231 (94)	<0.001*
S 補充前 pH	7.311 (7.26 - 7.36)	7.327 (7.28 - 7.37)	0.067
S 補充前 base excess (mEq/l)	- 4.8 (- 2.9 - - 8.3)	- 4.8 (- 2.3 - - 8.9)	0.751
S 補充前 ventilatory index	0.091 (0.066 - 0.136)	0.116 (0.075 - 0.164)	0.018*
初回 S 補充生後時間 (分)	60 (40 - 120)	39 (30-98)	<0.001*
初回 S 補充量 (リン脂質 mg/kg)	128 ± 31	144 ± 50	0.302
S 再投与	36 (28)	71 (29)	0.862

数字は平均値 ± SD, 中央値 (四分位範囲), または人数 (%)

S : surfactant, ventilatory index : $\text{FIO}_2 \times \text{mean airway pressure} / \text{PaO}_2$

* : statistically significant

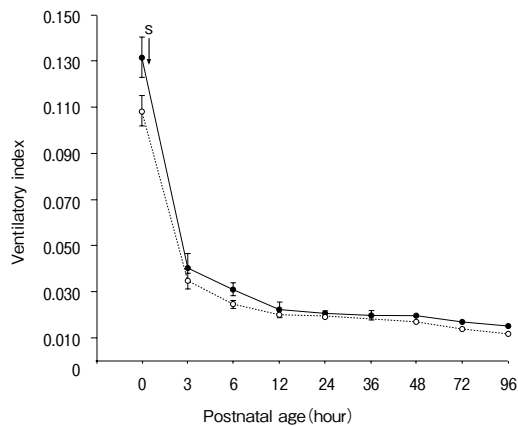


図 1. Ventilatory index の推移

○1992～1996年 (n=128),

●2007～2011年 (n=245)

データは1992～1996年に合わせ、平均値 ± 95パーセント信頼区間で表した。S: サーフアクトナント補充

～1996年が速効持続型91%, 反復型2%, 反応不良型7%で, 2007～2011年が速効

表 2. サーフアクトナント補充後の反応型

	1992～1996年 n=128	2007～2011年 n=245
速効持続型	117 (91)	213 (87)
反復型	2 (2)	11 (5)
反応不良型	9 (7)	20 (8)

数字は人数 (%). $\chi^2=2.977$, $p=0.157$.

持続型87%, 反復型5%, 反応不良型8%であり, 両期間に有意差を認めなかった ($p=0.157$) (表2).

3. 合併症, 短期予後

本対象は1992～1996年に比べて低血圧と慢性肺疾患, 死亡が有意に多く ($p<0.001$), 人工換気日数と酸素投与日数が有意に長かった ($p<0.001$) (表3). ほかの合併症には両期間で有意差を認めなかった.

4. 危険因子解析

表 3. 合併症, 短期予後

	1992 ~ 1996 年 n=128	2007 ~ 2011 年 n=245	p 値
肺炎・敗血症	8 (6)	23 (9)	0.297
低血圧	26 (20)	133 (55)	<0.001 *
気胸	0 (0)	3 (1)	0.209
間質性肺気腫	2 (2)	10 (4)	0.191
脳室内出血	6 (5)	19 (8)	0.261
脳室周囲白質軟化症	NA	10 (4)	
動脈管開存症 (薬物療法)	58 (45)	126 (51)	0.262
動脈管開存症 (手術)	9 (7)	15 (6)	0.734
晩期循環不全	NA	31 (13)	
肺出血	9 (7)	12 (5)	0.396
壊死性腸炎	2 (2)	3 (1)	0.788
慢性肺疾患	15/126 (12)	51/218 (23)	0.029 *
未熟網膜症	17/126 (14)	35/210 (17)	0.436
人工換気日数	5 (3 - 38)	17 (5 - 57)	<0.001 *
酸素投与日数	40 (7 - 56)	50 (21 - 84)	<0.001 *
死亡	2 (2)	29 (12)	<0.001 *

数字は平均値 ± SD, 中央値 (四分位範囲), または人数 (%)
NA: データなし, *: statistically significant

表 4. 脳室内出血, 慢性肺疾患, 死亡の危険因子

脳室内出血				
変数	β	オッズ比	95%信頼区間	p 値
Apgar スコア 5 分値	- 0.64	0.53	0.37 - 0.75	<0.001
在胎週数	- 0.29	0.75	0.59 - 0.94	0.011
慢性肺疾患				
変数	β	オッズ比	95%信頼区間	p 値
出生体重 (100 g)	- 0.60	0.55	0.45 - 0.67	<0.001
S 再投与	1.50	4.47	1.64 - 12.2	0.003
死亡				
変数	β	オッズ比	95%信頼区間	p 値
脳室内出血	2.79	16.30	4.50 - 59	<0.001
Apgar スコア 1 分値	- 0.54	0.58	0.41 - 0.83	0.003
反応不良型	2.11	8.20	1.97 - 34	0.004
在胎週数	- 0.35	0.71	0.55 - 0.89	0.005

脳室内出血と慢性肺疾患および死亡の危険因子解析の結果を表 4 に示す。脳室内出血は Apgar スコア 5 分値の低値, および短い在胎期間と有意な関連がみられた。慢性肺疾患

は少ない出生体重, およびサーファクタント再投与と有意に関連していた。死亡の危険因子は脳室内出血, Apgar スコア 1 分値の低値, 反応不良型, 短い在胎期間であった。

Ⅳ. 考 察

本研究では、2007～2011年の最近5年間にサーファクタント補充療法を受けた中等症・重症RDS児について反応型と短期予後を解析し、1992～1996年の5年間の成績と比較した。この結果、2007～2011年には在胎23週、および出生体重501～750gの未熟なRDS児が有意に増加し、サーファクタント補充前のVIが有意に高かったにも関わらず、サーファクタント補充後の反応型（その後の死亡例を含む）が1992～1996年と有意差を認めなかったのは注目に値する。しかし、2007～2011年は低血圧と慢性肺疾患、死亡が有意に多く、人工換気日数と酸素投与日数が有意に長かった。

全国的に出生率が減少する中で、極低出生体重児(<1,500g)の出生率と出生数はともに年々増加している。その年次推移をみると、全国では1980年から2008年までの28年間に、極低出生体重児の出生率(出生数)は0.38%(5,972人)から0.76%(8,282人)へと2.0倍に増加し、岩手県でもそれぞれ0.34%(67人)から0.90%(92人)へと2.6倍に増加した¹⁰⁾。これに伴い、当NICUへ入院した未熟な中等症・重症RDS児も有意に増加した。

当NICU開設後、1982～1991年の10年間のRDS児に対するサーファクタント補充療法の成績を解析したところ、サーファクタント補充後の反応型と短期予後に影響する因子はほぼ共通しており、未熟性、周産期仮死や低血圧、サーファクタント補充生後時間の遅れであった¹¹⁾。これに基づき、その後の5年間はこれらの危険因子の最小化を目指して次のような管理方針をとった^{1,2)}。①早産管理におけるステロイド薬の使用、②超早産に対する帝王切開の選択、③サーファクタントの早期投与と再投与。その結果、1992～1996年には有意にApgarスコア5分値が高値になり、母体へのステロイド薬投与と帝王

切開が増加して、サーファクタント補充生後時間が早くなり、再投与例が増加した。これに伴い、サーファクタントに対する反応型は有意に改善し、気胸、間質性肺気腫、脳室内出血と、死亡が有意に減少した。この成績はサーファクタント補充療法の最適化と、その効果を最大限引き出す周産期管理が行われた結果と考えられた³⁾。今回の対象はこの管理方針の流れを受け、1992～1996年よりもさらにApgarスコアが高値となり、母体へのステロイド薬投与と帝王切開が増加して、サーファクタント補充生後時間が早くなったが、未熟で重症なRDS児が増加したため、慢性肺疾患と死亡が増加し、その結果、人工換気日数と酸素投与日数が長くなったと考えられた。なお、Apgarスコア5分値は1992～1996年と2007～2011年の中央値と四分位範囲が同じであったが、尖度と歪度が異なっており、1992～1996年よりも2007～2011年の方が有意に高かった。

本対象の特徴では前期破水が増加していた。これは最近の早産率増加に関連していると考えられた。また、合併症の中では低血圧が多かった。これは特に未熟なRDS児が多く、循環動態が安定するまでの短期間、循環作動薬を積極的に使用したためである。

母体へのステロイド薬投与は肺成熟促進効果以外にも循環系の安定化、脳室内出血の減少を期待したものである。超早産児に対する帝王切開の選択も周産期仮死の予防に加え、脳室内出血を減少させるという報告¹²⁾に基づいている。これらによって脳室内出血の合併は低く抑えられたものと考えられた。一方、最近になって早産児に合併する晩期循環不全が新たな問題となっている。特に未熟な早産児では、疾患やストレスに対して十分な cortisol が産生されないと、相対的副腎不全が生じるとされている¹³⁾。しかし、内分泌学的な負荷試験や血液検査には制約があり、晩期循環不全の病因はまだ明らかになってい

ない。母体へのステロイド投与が影響していないのか、今後の解明が必要である。

脳室内出血や慢性肺疾患、死亡の危険因子で共通していたのは、在胎期間と出生体重であった。また、Apgar スコアは脳室内出血と死亡に関連しており、未熟でかつ Apgar 1 分値、5 分値が低く、サーファクタントへの反応が不良で脳室内出血を合併すると、死亡のリスクが高まることが明らかになった。死亡した 29 人のうち、21 人は出生体重が 501 ~ 750 g であり、8 人が脳室内出血を合併していた。

かつて RDS は新生児死亡原因の第一位を占めており、脳室内出血や慢性肺疾患、死亡の危険因子とされてきた。サーファクタント補充療法が開発され、ランダム化臨床試験

が世界的に実施されて、本療法の効果（エアリーク、脳室内出血、慢性肺疾患、死亡の減少）と安全性が科学的に実証された¹⁴⁾。本研究ではサーファクタント補充を受けた RDS 児のみを対象にしたが、当 NICU に入院した極低出生体重児を対象にした経時的な解析において、サーファクタント補充を受けた RDS 児は、脳室内出血や慢性肺疾患、死亡だけでなく^{6,15)}、3 歳児¹⁰⁾、6 歳児^{16,17)}、成人期¹⁸⁾の神経学的障害の危険因子に一度も選択されていない。したがって、本研究で示した合併症や死亡の割合は RDS 児に特有のものではなく、早産低出生体重児に共通したものである。最近、早産率が増加している中で、今後の対策は特に未熟な超早産の増加を予防することが重要課題と考えられた。

文 献

- 1) 大沼良一, 嶋田泉司, 葛西健郎, 他: サーファクタント補充療法を受けた呼吸窮迫症候群の予後成績とその危険因子解析. 岩手医誌 **51**, 519-525, 1999.
- 2) 葛西健郎, 千田勝一, 嶋田泉司, 他: 人工肺サーファクタント補充療法を受けた呼吸窮迫症候群 (RDS) 児の 15 年間の成績: 補充後の反応型と予後の危険因子解析. 日界面医学会誌 **30**, 13-16, 1999.
- 3) 千田勝一, 佐々木美香, 高橋明雄: Surfactant の臨床応用: RDS. THE LUNG perspectives **9**, 422-427, 2001.
- 4) Chida S: Antenatal and early neonatal diagnosis of surfactant deficiency. In "Surfactant Therapy for Lung Disease", ed by Robertson B, Taeusch HW, pp.107-120, Marcel Dekker, New York, 1995.
- 5) Oski FA and Delivoria-Papadopoulos M: The red cell, 2, 3-diphosphoglycerate, and tissue oxygen release. J Pediatr **77**, 941-956, 1970.
- 6) 長 和俊, 小西峯生, 千田勝一, 他: 肺サーファクタント補充時代における慢性肺疾患危険因子のロジスティック回帰解析. 日小児会誌 **98**, 1894-1901, 1994.
- 7) Shimada S, Kasai T, Konishi M, et al.: Effects of patent arteriosus on left ventricular output and organ blood flow in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. J Pediatr **125**, 270-277, 1994.
- 8) 千田勝一, 藤原哲郎, 嶋田泉司, 他: 呼吸窮迫症候群に対する人工肺サーファクタントの投与回数検討: 全国多施設共同比較臨床試験. 日小児会誌 **106**, 1241-1250, 2002.
- 9) 中西秀彦, 楠田 聡, 松波聡子, 他: 超早産児における晩期循環不全と慢性肺疾患との関係. 日未熟児新生児会誌 **16**, 43-51, 2004.
- 10) 白澤聡子, 葛西健郎, 草野修司, 他: 極低出生体重児の 3 歳時予後と神経学的障害の危険因子解析. 岩手医誌 **64**, 351-361, 2012.
- 11) Konishi M, Chida S, Shimada S, et al.: Surfactant replacement therapy in premature babies with respiratory distress syndrome: factors affecting the response to surfactant and comparison of outcome from 1982-86 and 1987-1991. Acta Pediatr Jpn **34**, 617-630, 1992.
- 12) Leviton A, Fenton T, Kuban KC, et al.: Labor and delivery characteristics and the risk of germinal matrix hemorrhage in low birth weight infants. J Child Neurol **6**, 35-40, 1991.
- 13) Nimkarn S and New MI: Disorders of the adrenal gland. In "Avery's Diseases of the Newborn, 9th ed", ed by Gleason CA, Devasker SU, pp.1274-1285, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012.
- 14) 千田勝一: サーファクタント補充療法. 科学的根拠に基づいた新生児慢性肺疾患の診療指針.

- 藤村正哲・監修, 改訂2版, メディカ出版, 大阪, pp.12-20, 2010.
- 15) 三浦邦彦, 千田勝一: サーファクタント補充時代における低出生体重児の死亡ならびに慢性肺疾患危険因子のロジスティック回帰解析: 岩手医科大学 NICU 10年の成績. 岩手医誌 **46**, 681-693, 1994.
- 16) 千田勝一, 前多治雄, 金子淳子, 他: 呼吸窮迫症候群児の follow up: 判別分析・多重ロジスティックモデルによる神経学的後遺症の危険因子解析. 小児内科 **23**, 79-84, 1991.
- 17) 亀井 淳, 千田勝一, 金子淳子, 他: 慢性肺疾患児のフォローアップ: 就学時予後成績とロジスティック回帰解析による知能段階の危険因子. Neonatal Care **8**, 178-183, 1995.
- 18) 鈴木 悠, 亀井 淳, 赤坂真奈美, 他: 早産極低出生体重児の成人期予後とその危険因子解析. 岩手医誌 **64**, 287-298, 2012.

Exogenous surfactant therapy for respiratory distress syndrome: response patterns to therapy and risk factor analysis of short-term outcome

Shuji Kusano, Takeo Kasai, Hidekazu Muto, Yukiko Toya,
Satoko Shirasawa, Yu Konishi, Genichiro Sotodate,
Atsushi Matsumoto and Shoichi Chida

Department of Pediatrics, School of Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan

(Received on February 15, 2013 & Accepted on February 28, 2013)

Abstract

In order to investigate the outcomes of infants with respiratory distress syndrome (RDS) who received surfactant therapy during a recent five-year period from 2007 to 2011 at our neonatal intensive care unit, we compared the responses to surfactant therapy and short-term outcomes of a total of 245 infants with a birth weight of 501 to 2,500 g who received surfactant therapy for moderate or severe RDS with those found in a previous study conducted from 1992 to 1996. Responses were classified into good and sustained, relapse, and poor. Risk factors for intraventricular hemorrhage, chronic lung disease, and death were analyzed using logistic regression analysis. The results showed that compared to the previous findings, the number of RDS infants with a gestational age of 23 weeks or a birth weight of 501 to 750 g had

increased significantly, and the severity of RDS was also higher during the recent five-year period, but the proportions of responses, which were 87% good and sustained response, 5% relapse, and 8% poor response (including subsequent deaths) during the recent five-year period were not significantly different between the two periods. However, hypotension, chronic lung disease, and deaths were significantly more common during the recent five-year period. Risk factors common to intraventricular hemorrhage, chronic lung disease, and death were gestational age and birth weight. These findings suggest that with the recent increases in the rate of preterm births, the major approach that can be taken in the future is to prevent increases in extremely preterm births in particular.