

論文内容の要旨

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，外館玄一朗，松本 敦，千田勝一)
(岩手医学雑誌 65 巻，4 号，平成 25 年 10 月掲載 (予定))

I. 研究目的

新生児呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, 以下 RDS) に対するサーファクタント補充療法は，1987 年にわが国で初めて実用化された．当院新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit, 以下 NICU) ではこれに先立ち，NICU が開設された 1982 年から 15 年にわたり，本療法の最適化を図る目的で 5 年ごとに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．その結果，1992～1996 年 (以下対照期間) の 5 年間に，これらの成績が飛躍的に改善したことを報告した．この成績は，RDS に対する本療法の最適化がほぼ達成されたことを表している．

一方，わが国では最近，極めて未熟な超早産児 (<28 週) の出生数と出生率がともに増加しており，それに伴って，当 NICU に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 に入院した 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，対照期間の成績と比較することを目的とした．

II. 研究対象と方法

対象は対照期間の選択基準と同じにするために，2007～2011 年 (以下本期間) の 5 年間に当 NICU に入院し，サーファクタント補充療法を受けた RDS 児のうち，出生体重が 501～2,500 g で，重症度が中等症以上の 245 人とした．RDS の重症度はサーファクタント補充前の ventilatory index ($=\text{FIO}_2 \times \text{mean airway pressure} / \text{PaO}_2$ ，以下 VI) で分類し， $\text{VI} \geq 0.047$ を中等症以上とした．

対象児について，設定時間 (サーファクタント補充前，生後 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 時間) の換気条件，経皮酸素分圧 (tcPO_2)，経皮二酸化炭素分圧 (tcPCO_2) を記録し，VI の計算には PaO_2 に代わって tcPO_2 を使用した．補充後の反応型は VI の変化に基づいて，①補充後 6 時間以内に $\text{VI} < 0.047$ に改善し持続する「速効持続型」，②速効後 $\text{VI} \geq 0.047$ に反復する「反復型」，③速効しない「反応不良型」に分類した．

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 検定で行った．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，死亡退院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とサーファクタント補充前後の因子，および合併症を用いた．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. 研究結果

1. 対象数は対照期間の 128 人から約 2 倍の 245 人に増加した。本期間は在胎 23 週と、出生体重 501～750 g が有意に増加し、また、Apgar スコア 1 分値と 5 分値が有意に高く、母体への出生前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。さらに、サーファクタント補充前の VI は有意に高かったが、出生後から初回にサーファクタントを補充するまでの時間は有意に短かった。
2. 対照期間と本期間のサーファクタント補充後の反応型の割合は、速効持続型が 91% vs 87%, 反復型が 2% vs 5%, 反応不良型が 7% vs 8%であり、両期間に有意差を認めなかった ($p=0.157$)。
3. 本対象は、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 ($p<0.001$)。
4. 短期予後の危険因子として脳室内出血は Apgar スコア 5 分値の低値、短い在胎期間が、慢性肺疾患は少ない出生体重、サーファクタント再投与が、死亡退院は脳室内出血、Apgar スコア 1 分値の低値、反応不良型、短い在胎期間が、それぞれ有意に関連していた。

Ⅳ. 結 語

本期間は対照期間に比べて、より未熟な RDS 児が増加し、サーファクタント補充前の VI も有意に高かったにも関わらず、補充後の反応型に有意差を認めなかったのは注目に値する。これは対照期間の管理方針に基づき、サーファクタントの早期投与と、その効果を引き出す周産期管理（母体へのステロイド使用、帝王切開）により、本療法の最適化が徹底されたことに起因し、その結果、Apgar スコアが高くなったものと推測された。しかし、慢性肺疾患と死亡が増えた結果、人工換気日数と酸素投与日数が長くなった。一方、短期予後としての脳室内出血と慢性肺疾患、死亡退院に共通した危険因子は、在胎期間と出生体重であり、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。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 諏訪部 章（臨床検査医学講座）

副査 准教授 葛西 健郎（小児科学講座）

副査 講師 石川 健（小児科学講座）

近年の早産率増加の中で、当院 NICU に入院する未熟な RDS 児数は増加している。本研究論文は、RDS 児に対する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 年の先行研究の成績と 2007～2011 年の最近 5 年間の成績とを比較した論文である。本成績は先行成績と比較して対象数は約 2 倍に増加し、より未熟な超早産児が増加しており、RDS の重症度も高かったが、サーファクタント補充後の各反応型の割合は、その後の死亡の反応型を含めて両期間に有意差はなく、サーファクタント補充療法の最適化が徹底されたことを示した論文である。

本論文は、RDS に対するサーファクタント補充療法が現在の管理方法で有効なことを示しており、今後の課題とその介入法に役立つ有益な知見を示した研究である。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

サーファクタント補充後の RDS 児の反応型と短期予後について、短期予後をさらに改善するための課題、全国の成績との比較による当院の成績の解釈について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考ええる。

参考論文

- 1) 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（白澤聡子，他 6 名と共著）岩手医学雑誌，64 巻，5 号（2012）
- 2) ミオクロニー失立発作てんかんに対するエトスクシミドにより重症型再生不良性貧血を来した症例（赤坂真奈美，他 7 名と共著）てんかん研究，30 巻，3 号（2013）