

琉球大学学術リポジトリ

[原著] 未熟児,新生児期PDA手術症例の検討:
外科的治療の立場から

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): premature infant, surgical ligation, indomethacin 作成者: 久貝, 忠男, 知花, 幹雄, 仲間, 司, 天久, 憲治, Kugai, Tadao, Chibana, Mikio, Nakama, Tsukasa, Ameku, Kenji メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016038 |

未熟児・新生児期PDA手術症例の検討 — 外科的治療の立場から —

久貝忠男¹⁾, 知花幹雄¹⁾, 仲間 司²⁾, 天久憲治³⁾

沖縄県立那覇病院 心臓血管外科¹⁾, 小児外科²⁾, 小児科³⁾

(1999年3月2日受付, 1999年6月2日受理)

Surgical treatment of patent ductus arteriosus in premature neonates

Tadao Kugai¹⁾, Mikio Chibana¹⁾, Tsukasa Nakama²⁾ and Kenji Ameku³⁾

¹⁾ Department of Cardiovascular Surgery, ²⁾ Pediatric Surgery and ³⁾ Pediatrics
Okinawa Prefectural Naha General Hospital, Okinawa 902-8513, Japan

ABSTRACT

Efficacy of surgical closure versus intravenous indomethacin therapy for treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in low-birth-weight premature infants and neonates is an ongoing controversy. In an attempt to develop criteria for surgical closure of PDA in premature infants and neonates, we reviewed our experience at our hospital.

From May 1990 to October 1998, 20 premature infants and neonates underwent surgical closure for symptomatic PDA in our hospital. Surgical closure of PDA as the primary treatment was in 5 infants. The remaining 15 patients who failed indomethacin therapy underwent surgical ligation of their PDA. On the other hand, for the purpose of comparison of surgical closure with the pharmacologic treatment, seventeen infants who were initially treated with intravenous indomethacin therapy from January 1996 to October 1998, were reviewed. Finally, among the infants receiving indomethacin, 41% (7/17) of these infants required surgical intervention. The overall operative mortality was 5%. Surgical morbidity included ductal injury (1 patient). There were no operation-related death. Those infants who failed indomethacin therapy, i.e., those with a persistent ductus, had a general weighted loss, marked compromise of nutritional status and required a prolonged ventilatory support. Moreover, there is a high mortality when necrotizing enterocolitis (NEC) occurs. We conclude that those infants who failed indomethacin therapy should be immediately submitted to surgical ligation of PDA, because a ligation of PDA is ultimately safer and easier and improves the condition of those with heart and respiratory failure. *Ryukyu Med. J.*, 19(1) 17~20, 1999

Key words: PDA, premature infant, surgical ligation, indomethacin

緒 言

インドメサシンによるPDA閉鎖療法は1976年, Friedmanら¹⁾により報告され, その後相次いで追試がなされた。しかし, 授乳が困難な出生早期や未熟児に対する経口投与は問題があり, 確実な投与は困難であった。1985年に米国で静注用インドメサシンが認可され一般的な治療法として定着した。本邦でも1994年に静注用が認可され, 従来の経口法に比べ十分な有効血中濃度が得られることから, PDAの閉鎖率を高めた²⁾。一方, PDA結紮術の安全性と確実性はすでに確立されているものの, インドメサシンの治療効果と副作用の観点から手術介入時期が苦慮されてることもしばしばである。本研

究では当院の内科, 外科の治療成績から外科的治療の役割を改めて検討した。

対象と方法

対象は平成2年5月から10年9月までの8年4ヶ月で経験した手術症例20例で, 生下時体重2500g未満, 在胎週数35週以下の未熟児と生後30日以内の新生児である。20例の手術時日齢は最小が生後4日で平均18日, 体重は最小が764gで平均1667gであった。18例が人工呼吸管理下にあり, 80%が緊急手術であった。合併疾患では頭蓋内出血が最も多かった。これらのうち内科治療歴を有するものが15例, 内科治療を経ず

Table 1 Characteristics of 20 infants operated on for PDA (N=20)

| | |
|------------------------------------|----------|
| Male/Female | 8/12 |
| On ventilatory assistance | 18 |
| Age at operation (day) | 27±14 |
| Weight at operation (g) | 1667±846 |
| Emergency or urgency operation (%) | 80 |
| Indomethacin before operation | 15 |
| Not enrolled in Indomethacin trial | 5 |
| Preoperative complication | |
| intracranial hemorrhage | 8 |
| renal dysfunction | 7 |
| necrotizing enterocolitis | 3 |

Table 2 Clinical profile of the two groups

| | surgical group | medical group | |
|---------------------|----------------|---------------|-----|
| No. of patients | 20 | 17 | |
| Gestational age (w) | 31±5 | 28±4 | N.S |
| Birth weight (g) | 1649±801 | 1661±454 | N.S |
| RDS | 3±0.1 | 3±0.8 | N.S |
| LA/Ao | 1.5±0.2 | 1.5±0.1 | N.S |
| CTR (%) | 53±6 | 53±4 | N.S |
| PDA (mm) | 5.6±1.0 | 4.7±2.3 | N.S |

RDS:Respiratory distress syndrome LA/AO:left atrial to aortic ratio CTR: Cardio thoracic ratio

に即手術となったものが5例であった (Table 1)。

手術症例群との観察期間は一致しないが、比較対照の目的で平成7年1月から10年9月までの3年9ヶ月に当院小児科で静注用インドメサシンにより内科治療された17例を選択した。今回対照とした内科治療群17例に限れば、手術転換例は7例であり、今回の手術症例群20例に含まれている。手術症例群と内科治療症例群の在胎週数、出生体重、呼吸窮迫症候群 (RDS)、LA/AO比、CTR、PDA径に統計学的有意差はなかった (Table 2)。

手術方法は全麻下に左第3もしくは第4肋間開胸で、動脈管を2号絹糸で2重結紮した。原則は手術室で行ったが、移動が不可能な2例をNICUで行った。併設手術は3例で臍卵黄腸管瘻1例、十二腸穿孔1例、食道閉鎖症1例をそれぞれ生後5日目、1日目、2日目に行った。

内科治療はインドメサシンの静注を36時間を1クールとして間欠的または持続的に行い、治療中は腎機能、出血傾向などを経時的にチェックした。

結 果

1. 治療成績 (Table 3)

外科手術：手術時間は平均75分であった。輸血を必要とする術後出血を1例に認めた。30日以内の手術死亡は1例 (術後死亡率5%)、在院死亡1例 (在院死亡率5%)であった。生存の18例は順調に発育、成長している。

内科治療：17例中8例が内科治療のみで閉鎖し、副作用としては尿量の減少、腎機能障害が最も多かった。経過中に2例が死亡、7例は手術へ転換した。

2. 死亡原因 (Table 4)

手術死亡例：手術死亡の1例は品胎の第3子であった。27週、体重794gの超低出生体重児で、術前からRDSや心不全、頭蓋内出血を合併していた。また、院内死亡の1例は術前に心停止を来し、心臓マッサージを行いつつ手術を施行したが、重度の脳障害のため40日目に死亡した。

内科死亡例：26週、体重988gのWilson-Mikity症候群1例と26週、体重1146gの壊死性腸炎1例でいずれも生存そのものが困難であった。以上から、死亡の原因は患児の未熟性や重篤な合併疾患によるもので、手術そのものに直接起因するものはなかった。

考 察

動脈管開存症 (以下、PDA) 発生頻度は在胎36週未満での30%、28~30週では70%高率であり、特にRDSを合併した症例では高い。また、生下時体重1000g以下の超低出生体重児の場合ほぼ全例にPDAを合併することが知られている。

未熟児PDAが患児に及ぼす悪影響としては左右短絡による肺血流の増加である。さらに、肺血流の増加はうっ血性心不全から、肺浮腫、呼吸不全を増長させる。そのため酸素濃度、換気回数などの人工呼吸条件を高めに維持することになり、それはRDSの発生、悪化を招くという悪循環に陥る。また、大循環系では腎血流の減少から腎不全、腸管血流不足から壊死性腸炎を併発し重篤となっていく。したがって、未熟児管理の中でPDAへの対処は非常に重要な要素である。

1. われわれの未熟児PDAの診断

PDAはすべてが治療の対象になるわけではなく、症候性か否かを判断しなければならない。症候性PDAの診断根拠をどこに求めるかについては議論があるが、われわれは断層心エ

Table 3 Comparison of the medical and surgical treatment

| | surgical group | medical group |
|-------------------------|----------------|---------------|
| No. of patients | 20 | 17 |
| Hospital death | 1 (5%) | 2 (12%) |
| Operative death | 1 (5%) | |
| Conversion to operation | | 7 (41%) |

Table 4 Mortality experienced in medical and surgical group

| | No. of patient |
|---------------------------------|----------------|
| surgical group | |
| cardiac arrest before operation | 1 |
| severe RDS | 1 |
| medical group | |
| necrotizing enterocolitis | 1 |
| Wilson-Mikity syndrome | 1 |

コー図と臨床症状の2方面から診断している。心エコーでPDA flowを確認したら、肺動脈での拡張期血流の増加、下行大動脈での逆流の出現を観察する。LA/Ao比が1.3以上あれば、症候性PDAの診断に非常に有力である。臨床症状は心雑音、頻脈、頻呼吸、bounding pulse、さらに胸部X線所見の肺うっ血、心拡大を組み合わせてPDAスコア³⁾を用いて3点以上あれば、心エコー所見とあわせ症候性PDAと診断する。臨床症状の悪化がPDAに起因することを断層心エコーで早期診断することが大切である。

2. 未熟児PDA結紮術の考察

手術成績はMikhailら⁴⁾の306例を含め、多数例の報告がある⁵⁻⁸⁾。手術死亡率は平均30%で、特に1000g以下の症例は50%前後と不良である⁹⁻¹¹⁾。これらは1980年代の報告で、本邦では1990年代に症例数は少ないが、手術死亡率27% (7/26例) (長屋ら¹²⁾)、28% (10/36例) (桜田ら¹³⁾)と大差はない。われわれの手術および院内を含めた死亡率は10% (2/20例)、1000g以下は16% (1/6例)であった。しかし、自験例同様に手術死因は早期では感染症 (DIC)、頭蓋内出血、壊死性腸炎など患児の未熟性によるもので、晩期では気管支肺異形成 (BPD) による呼吸不全が圧倒的に多く、手術に直接起因するものは極めて少ないのが特徴的である。これら患児自身の問題を解決しない限り手術成績の向上は望めない。

手術合併症の頻度は低く¹⁴⁾、むしろ内科治療の経過中に壊死性腸炎を併発したものの予後はきわめて不良である^{15,16)}。さらに、耐術例の遠隔成績もほぼ満足する成績が得られている¹⁷⁾。また、Costerら¹⁷⁾は115例にNICU手術を行い、移動に伴う煩雑さ、低体温などの患児に与える悪い環境変化を排除しようとして、NICU手術の有効性を主張している。われわれも移動不可能な2例をNICUで行ったが、いまだ十分な環境づくりがなく、現時点ではNICU手術は移動不可能な症例に限っている。以上、諸家の報告と自験例からPDA結紮術の安全性と確実性は周術期、遠隔期を含め高いと言える。

3. 未熟児PDAの治療方針

治療方針は諸家の報告からするとほぼ統一した見解ができ

ている。すなわち、水分制限、強心利尿剤などの全身管理を行いつつ^{18,19)}、インドメサシン療法 (内服あるいは静注) 行う^{20,21)}。このような内科的治療が奏効しないときは手術適応となる。Mikhailら⁴⁾は内科的治療428例と外科治療306例の比較検討から、PDA結紮手術の方がより重症かつ未熟性が強かったにもかかわらず、内科的治療より成績がよかったことから、症状の改善がなければいたずらに時間を浪費せずただちに手術を行うべきであるとしている。一方、Merittら²²⁾はインドメサシン療法の死亡率14.3%、外科結紮術の死亡率8.3%と有意差が無いことから死亡の主因は治療方法ではなく患児自体の問題であり、その解決が重要であると主張している。インドメサシンの静脈内投与の閉鎖率は約80%と高く^{1,2)}、魅力的な方法である。しかし、また手術転換時期の逸失が致命的になることも考慮しなければいけない。これらの反省点から、われわれは1クルールのインドメサシン投与で閉鎖のみられないもの、再開通したものは手術を行う方針である。また、薬物療法が危険な症例、すなわち (1) 感染症、(2) 頭蓋内出血、(3) 血小板減少、(4) 壊死性腸炎、(1) 腎機能障害の認められる児も手術を第一選択とする方針である。今後も手術選択の時期判断は治療現場においてかなり苦慮されると思われるが、治療効果のみに捕らわれることなく患児の全身状態を考慮した柔軟な手術介入を心がけるつもりである。

結 語

1994年に静注用インドメサシンが認可されてから、その閉鎖率は高くなっている。しかし、治療効果が高く評価される反面、安全性の追跡調査はまだ十分とはいえず、重症例は容易に多臓器不全や壊死性腸炎に陥りやすい。外科的治療の安全性と確実性は高く、その治療成績も安定していることから今後は一つの治療法に固執することなく症例に応じた治療法の選択はさらに本疾患の治療を確実なものとすると思われる。

文 献

1) Friedman W.F., Hirschklau M.J., Printz M.P., Pitlick

- P.T. and Kirkpatrick S.E.: Pharmacologic closure of patient ductus arteriosus in the premature infants. *N. Engl. J. Med.* 295 : 526-529, 1976.
- 2) 板橋家頭夫, 奥山和男, 赤松 洋, 大野 勉, 小口弘毅, 河野寿夫, 北澤重孝, 後藤彰子, 志村浩二, 竹内 豊, 多田 裕, 仁志田博司, 三科 潤, 門間和夫: 多施設共同試験による未熟児動脈管開存症に対する静注用インドメサシナトリウムの有用性に関する検討. *周産期医学* 22 : 1761-1771, 1992.
 - 3) 高尾篤良, 門間和夫, 中澤 誠, 中西敏雄: 臨床発達心臓病学 改訂2判. 89-91, 中外医学社, 東京都, 1997.
 - 4) Mikhail M., Lee W., Toews W. B.S., Synhorst D.P., Hawes C.R., Hernandez J., Lockhart C. B.S., Whitfield J. and Pappas G.: Surgical and medical experience with 734 premature infants with patent ductus arteriosus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83: 349-357, 1982.
 - 5) Brandt, III B., Marvin W.J., Ehrenhalt J.L., Heintz S. and Doty M.D.: Ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. *Ann. Thorac. Surg.* 32:167-172, 1981.
 - 6) Mavroudis C., Cook L.N., Fleischaker J.W., Nagaraj H.S., Shott R.J., Howe W.R. and Gray, Jr. L.A.: Management of patent ductus arteriosus in the premature infant: Indomethacin versus Ligation. *Ann. Thorac. Surg.* 36 : 561-566, 1983.
 - 7) Wagner H.R., Ellison R.C., Zierler S., Lang P., Purohit D.M., Behrendt D. and Waldhausen J.A.: Surgical closure of patent ductus arteriosus in 268 preterm infants. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 87:870-875, 1984.
 - 8) Palder S.B., Schwartz M.Z., Tyson K.R. and Marr C.C.: Management of patent ductus arteriosus: A comparison of operative V pharmacologic treatment. *J. Pediatr. Surg.* 22 : 1171-1174, 1987.
 - 9) Nagle M.G., Peyton M.D., Harrison L.H. and Elkins D.C.: Ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Am. J. Surg.* 142 : 681-686, 1981.
 - 10) Zuchman R.D., Steinmetz C.P., Botham R.J., Graven S.N. and Ledbetter M.K.: Incidence and treatment of the patent ductus arteriosus in the ill premature neonate. *Am. H. J.* 87 : 697-703, 1974.
 - 11) Nelson R.J., Thibeault D.W., Emmanouilides G.C. and Lippmann M.: Improving the results of ligation of patient ductus arteriosus in small preterm infants. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 71 : 169-178, 1976.
 - 12) 長屋昌広, 津田峰行, 二村真秀: 未熟児とPDA—外科的立場から—。 *小児外科* 22 : 427-462, 1990.
 - 13) 桜田 徹, 栗林良正, 関根智之, 相田弘秋, 関 啓二, 後藤由和, 柴田芳樹, 目黒 昌, 林 龍司, 阿部忠昭: 未熟児PDA結紮術の遠隔成績. *日心外会誌* 21 : 35-40, 1992.
 - 14) Davis J.T., Baciewicz F.A., Suriyapa S., Vauthy P., Polamreddy R. and Barnett B.: Vocal cord paralysis in premature infants undergoing ductal closure. *Ann. Thorac. Surg.* 46 : 214-215, 1988.
 - 15) Schwartz M.Z., Palder S.B., Tyson J.L. and Marr C.C.: Complications of prematurity that may require surgical intervention. *Arch. Surg.* 123 : 1135-1138, 1988.
 - 16) Palder S.B., Schwartz M.Z., Tyson K.R. and Marr C.C.: Association of closure of patent ductus arteriosus and development of necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.* 23 : 422-423, 1988.
 - 17) Coster D.D., Gorton M.E., Grooters R.K. B.S., Thieman K.C., Schneider R.R. and Soltanzadeh H.: Surgical closure of the patent ductus arteriosus in Neonatal Intensive Care Unit. *Ann. Thorac. Surg.* 48 : 386-389, 1980.
 - 18) Stevenson J.G.: Fluid administration in the association of patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 90 : 257-261, 1977.
 - 19) Bell E.F., Warburton D., Stonestreet B.S. and Oh W.: Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N. Engl. J. Med.* 302 : 598-604, 1980.
 - 20) 中尾 太, 竹内山水, 梶原真人: 未熟児動脈管開存症の薬物療法. *周産期医学* 25 : 333-337, 1995.
 - 21) 川瀬 淳, 小川雄之亮: 未熟児とPDA—内科的立場から—。 *小児外科* 29 : 29-34, 1990.
 - 22) 亀山順治: 低出生体重児動脈管開存症とインドメサシナ療法. *小児内科* 29 : 407-409, 1997.
 - 23) Merritt T.A., DiSessa T.G., Feldman B.H., Kirkpatrick S.E., Louis G. and Friedman W.F.: Closure of the patent ductus arteriosus with ligation and indomethacin. *J. Pediatr.* 93 : 639-646, 1978.