

原 著

未熟児の動脈管開存症に対する外科治療

小林俊郎, 林 研二, 阪田健介, 小林百合雄

済生会下関総合病院心臓血管外科 下関市貴船町3丁目4番1号 (〒751-8502)

Key words : 未熟児, 動脈管開存症, 外科手術, 合併症

和文抄録

未熟児動脈管開存症は左心系への容量負荷のため, 心不全を引き起こし, その状態から全身の破綻, 頭蓋内出血, 壊死性腸炎, 肺出血, 腎不全等の生命予後を決定付ける重大な合併症を引き起こす。今回, 当施設において経験した未熟児動脈管開存症例について, プロスタグランディン合成阻害薬無効症例, もしくは非適応症例に対し, 外科的結紮術を施行した30症例について, そのうちカルテにて検索し得た26例をretrospectiveに検討した。26例中, 死亡例は7例(27%)であったが, 手術そのものが起因すると思われる死亡例は無かった。生存例(19例)と死亡例(7例)との比較で在胎週数, 出生体重, 手術時日齢, 手術時体重はいずれも両群間で有意差を認めなかった。PDAの直径は有意に($p<0.05$)生存例の方が大きかった。死亡症例は術前から未熟性に起因する壊死性腸炎, 腎不全, 頭蓋内出血, 双胎間輸血症候群等の重篤な合併症を引き起こしている症例が多かった。当院における未熟児動脈管開存症に対する外科的結紮術の成績は, 手術そのものによる合併症もほとんど無く, 安全に行われるため, 重篤な合併症を引き起こす前に早めの手術が望まれると考えられた。

はじめに

近年, 動脈管開存症(patent ductus arteriosus, 以下PDA)に対して, 内科的治療, 外科的治療を含め様々な治療が行われている。動脈管は, 多くは生後自然閉鎖するものであるが, 出生体重が1500g未満の未熟児では約15-80%^{1, 2)}が閉鎖遷延するとされる。動脈管開存により肺への血流が増えると左房, 左室への容量負荷が増し, 心不全を生じる。薬物療法が有効なことも特徴の一つであるが, その間の心不全状態から全身の破綻, すなわち, 頭蓋内出血, 壊死性腸炎, 肺出血, 腎不全等の生命予後を決定付ける重大な合併症を招くのみならず, 慢性肺疾患や未熟児網膜症, 低栄養等長期予後にも影響をもたらす可能性が指摘されている^{1, 2)}。一方で外科的治療の有効性が報告され, 最近ではより低侵襲手術を目指し, 胸腔鏡を用いた治療法⁴⁾も報告されている。

今回, 当施設において, 内科的治療無効例の未熟児PDAに対して外科的結紮術を施行しそれらについて検討を行った。

対象と方法

1985年から2003年の過去18年間において, 当院で経験した未熟児PDAに対し外科的結紮術を施行した30症例について, そのうちカルテにて検索し得た26例をretrospectiveに検討した。また, 1996年から2003年まで未熟児PDAに対して内科的治療(イン

平成16年11月19日受理

ダシン, またはポンタール使用) が行われたのは77例で, 同時期に手術が行われたのは18例であった. 26例の在胎週数は平均27週4日 (25週0日~30週4日), 出生体重は平均959.6g (488g~1704g)であった. 術前合併症は, RDSを18例 (69.2%), 気管支肺異形成症 (BPD) 5例 (19.2%), 胎児水腫3例 (11.5%), 肺出血2例 (7.7%), 壊死性腸炎 (NEC) 2例 (うち疑い1例), 新生児肺高血圧症 (PPHN) 2例, 双胎間輸血症候群 (TTTS) 2例, 急性腎不全2例, そけいヘルニア2例, 慢性肺疾患 (CLD) 1例 (3.8%), 脳室内出血1例, 脳室周囲白室軟化症 (PVL) 1例, 未熟児網膜症 (ROP) 1例, 穿孔性腹膜炎1例, 先天性食道閉鎖1例, 臍帯ヘルニア1例, 敗血症1例であった.

外科的治療にあたってその適応となった患児は, 24例が薬物治療無効例, 1例は壊死性腸炎発症のため薬物治療不能, 1例が経静脈的, 経口的薬物投与不能例であった. 以上の26症例に対して外科的結紮術を行った. 術前, PDA閉鎖のために使用された薬物は14例にインドメタシン (1クール0.2mg/kg), 8例にメフェナム酸 (1クール2mg/kg×2), 2例に両者の併用投与が, それぞれ患児の状態を観察し

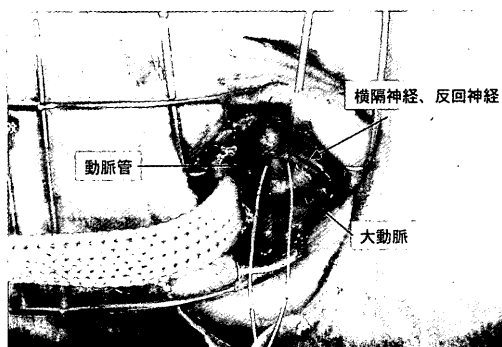


図1 術中写真; 動脈管に絹糸が通してある.

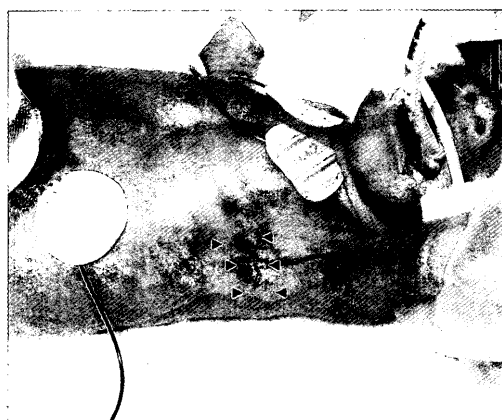


図2 術後の手術創

ながら数クール行われた. 気管内挿管は, 1例は出生翌日に, 25例は出生日から行われていた.

手術は全例NICUにて行った. 麻酔は全身麻酔と局所麻酔を併用した. 体位を右側臥位とし, 後側方切開で大胸筋と広背筋は極力切開せずに剥離し, 第3肋間開胸とした. 動脈管を剥離し2-0絹糸で二重結紮を行った. (図1) 肺を再膨張させ, 第5肋間より16ゲージ静脈留置針を胸腔内に刺入, 筋肉, 皮下組織, 皮膚を縫合した後に再度肺を膨張させたまま静脈留置針を抜去した. (図2)

以上26例について, 在胎週数, 出生体重, 手術時日齢, 手術時体重, 術後挿管日数, 術中所見によるPDAの直径, 合併症について検討を行った. 統計学的解析法は, unpaired t-test (StatView version 4.0) を用い, 数値は平均±標準偏差で示した.

結 果

a. 生存例, 死亡例の比較検討

手術症例26例中, 19例が生存し, 5例が術後30日以内の死亡で, 2例が術後30日以後の院内死亡であった. 在胎週数は生存例 25.4 ± 1.9 週, 死亡例 26.1 ± 2.0 週, 出生体重は生存例 964 ± 271 g, 死亡例 932 ± 330 g, 手術時日齢は生存例 23.7 ± 14.6 日, 死亡例 22.3 ± 14.4 日, 手術時体重は生存例 905 ± 209 g, 死亡例 885 ± 372 gであった. いずれも両群間で有意差を認めなかった. PDAの直径は生存例 4.7 ± 0.9 mm, 死亡例 3.7 ± 0.7 mmであり, 有意に ($p < 0.05$) 生存例の方が大きかった. (表1)

b. 生存例における検討

生存例19例において, 在胎週日数, 出生体重, 手術時日齢, 手術時体重, 術後挿管日数, 術前術後合併症を示す (表2). 術後挿管日数の平均値は 18.0 ± 20.0 日であった. 13例で術前から呼吸窮迫症候群 (RDS) を認め, また全例で人工呼吸管理が必要であった. 症例4で術後横隔神経麻痺が原因と思われる横隔膜弛緩症のため, 横隔膜縫縮術を行った. また原因不明の水頭症を併発した.

c. 死亡例の検討

死亡例7例の内訳を示す (表3). 症例1はRDS,

壊死性腸炎 (NEC), 脳室内出血 (IVH), 新生児肺高血圧症 (PPHN) を伴い, 手術前より全身状態が極めて不良であった。症例 2 は胎児水腫, 双胎間輸血症候群 (TTTS), 急性腎不全のため腹膜透析が行われていた。術後も全身状態改善せず敗血症となり, 術後14日目に突然房室ブロックとなり, 死亡した。症例 3 は, 胎児水腫, TTTS, 脳室周囲高エコー域を認め, やはり全身状態不良のために死亡した。症例 4 は術前RDS, 急性腎不全による尿量低下を認め, 術後に消化管出血, DICのために死亡した。症例 5 は術前RDSを認め, 術後に肺炎を併発, 敗血症性ショックのために死亡した。以上 5 例は術後30日以内の早期の死亡だが, 手術そのものによる合併症が原因での死亡はなかった。症例 6 は術前RDS, 気管支肺異形成症 (BPD) を認めたが, 術後に重度のIVHと痙攣をおこし, 敗血症からDICとなり死亡した。症例 7 は術前RDS, BPDを認め, 術後ソケイヘルニア嵌頓のために手術を行い, その術後に状態が悪化し死亡した。

考 察

動脈管は, 多くは生後自然閉鎖するものであるが, 出生体重が1500g未満の未熟児では約15-80%が閉鎖遷延するとされる。未熟児PDAの治療法としてはプロスタグランジン合成阻害薬 (インドメタシン, メフェナム酸) の投与が行われる。治療の必要な未熟児PDA症例421例に対して行われた randomized study³⁾ では, 水分制限, 利尿剤, 強心剤投与のみで閉鎖したものが35%, インドメタシン投与で閉鎖したものが79%であり, インドメタシンのPDA閉鎖に対する効果の有効が報告されている。また, 外科的結紮術も行われ, 最近では極小未熟児に対しても胸腔鏡を用いた手術⁴⁾ によりPDAを閉鎖することも行われているが, 未だ一般的に行われる方法ではないように思われる。当院では, 心不全があり, エコー上PDAの開存を認めた場合, まずインドメタシンの投与が行われる。手術適応は, 第一にインドメタシンの無効症例, 同薬の使用禁忌になる症例やすでにその使用が不可能な合併症を引き起こしている場合 (消化管出血, 壊死性腸炎, 腎不全など) であり, このような症例では積極的にPDAの外科的結紮術を行っている。

一般的に外科的治療の利点として, (1) 人工呼吸器よりの早期離脱が可能; 気管内挿管による合併症としての呼吸器感染症, 呼吸不全の回避 (2) インドメタシンによる合併症の防止; 血小板抑制作用, 急性腎不全, 腸管穿孔, 壊死性腸炎, 脳血流減少, 低血糖, 等 (3) 循環系への悪影響の回避; 肺血流の増加による肺高血圧症, 下半身血流減少による壊死性腸炎, 脈圧上昇による脳室内出血の早期回避, 等⁵⁾ があげられる。一方で手術による合併症としては, (1) 術中出血, (2) 術後気胸による胸腔内持続ドレナージの必要性, (3) 創感染, (4) 横隔神経, 反回神経麻痺, 等がある。これらの合併症の発生率は諸家の報告によると0-6.7%⁶⁻¹⁰⁾ であり, またこれら手術合併症による死亡例はほとんど報告が無い。またインドメタシン治療群と手術 (外科的結紮術) 群との比較では, RDSの発症, 気管内挿管の期間, 腎不全, 壊死性腸炎, 脳室内出血の発生頻度に有意差はないという報告⁶⁾ から, 手術群で壊死性腸炎の合併頻度が減少したという報告⁷⁾, 腎不全が減少したという報告⁸⁾ もあり, 概ね手術成績は良好

表 1 生存例, 死亡例の比較

	生存例(n=19)	死亡例(n=7)	P値
在胎週数(w)	25.4±1.9	26.1±2.0	0.11
出生体重(g)	964±271	932±330	0.80
手術時日齢(d)	23.7±14.6	22.3±14.4	0.82
手術時体重(g)	905±209	885±372	0.87
PDA径(mm)	4.7±0.9	3.7±0.7	0.025

w:weeks, d:days
数値は平均±SD

表 2 生存例の内訳 (19例)

症例	在胎週数(w) 日齢(d)	出生 体重(g)	手術時 日齢(d)	手術時 体重(g)	術後経過 日数	PDA径 (mm)	合併症	
							術前	術後
1	26w0d	802	37	938	14	5	無	無
2	29w5d	1404	15	1177	3	4.5	肺出血	無
3	26w1d	908	38	942	4	5	RDS, CLD, PVL	腸腸腸腸腸腸, 水腫
4	27w1d	1022	10	846	57	5	肺出血	腸腸腸腸腸腸, 水腫
5	30w4d	774	9	699	15	不明	RDS, NEC疑い	無
6	23w1d	520	19	475	45	4	RDS	CLD, ROP
7	30w1d	1258	10	1110	2	不明	無	無
8	27w2d	924	37	826	3	不明	RDS, ROP, PPHN	無
9	30w1d	848	9	928	7	6	RDS	無
10	27w0d	862	11	785	8	6	RDS	無
11	29w0d	1704	9	1331	4	5	RDS, 胎児水腫	大腸萎縮 (精神発達遅延)
12	26w5d	826	16	798	4	5.5	RDS	無
13	27w1d	1118	17	997	8	5	浮腫性腸炎	無
14	26w8d	658	61	674	44	4.5	RDS, 先天性食道閉鎖	無
15	25w4d	802	38	655	35	5.5	RDS	肺炎
16	29w5d	880	31	1039	7	4	RDS, BPD	無
17	28w1d	1040	37	1148	5	4	RDS, BPD	無
18	29w0d	850	33	1040	59	4.5	RDS, BPD, ソケイヘルニア	無
19	26w3d	1114	16	888	28	3	腸管ヘルニア	無

w:weeks, d:days. RDS:呼吸器症候群, CLD:慢性肺疾患, PVL:脳室周囲白質軟化症, NEC:壊死性腸炎, ROP:未熟児網膜症, PPHN:新生児肺高血圧症, BPD:気管支肺異形成症

表 3 死亡例の内訳 (7例)

症例	在胎週数(w)	出生 体重(g)	手術時 日齢(d)	手術時 体重(g)	術後経過 日数(d)	PDA径 (mm)	合併症	
							術前	術後
1	25w0d	872	11	670	1	4	RDS, NEC, IVH, PPHN	全身状態不良
2	26w0d	1128	15	800	14	4	胎児水腫, TTTS(受血), 急性腎不全	完全房室ブロック, 敗血症
3	28w0d	1182	32	882	1	4	胎児水腫, TTTS(受血), 両側PVE	全身状態不良
4	23w2d	488	12	400	15	4.5	RDS, 急性腎不全	消化管出血, DIC
5	29w0d	730	21	910	2	3	RDS	肺炎, 敗血症性ショック
6	25w1d	888	58	919	198	2.5	RDS, BPD	IVH, 虚脱, 敗血症, DIC
7	26w3d	1430	47	1620	222	?	RDS, BPD, ソケイヘルニア	ソケイヘルニア嵌頓

RDS:呼吸器症候群, NEC:壊死性腸炎, IVH:脳室内出血, PPHN:新生児肺高血圧症, BPD:気管支肺異形成症, TTTS:双胎間輸血症候群, PVE:脳室周囲高エコー域

である。当院における検討で、これらの術後合併症は横隔神経麻痺によると思われる横隔膜弛緩症を1例経験したが、それに対して横隔膜縫縮術を行い経過は良好であった。死亡例7例のうち術後早期死亡例5例中4例(80%)に、術前からの未熟性やPDAに起因すると思われる重篤な合併症(腎不全、壊死性腸炎、頭蓋内出血等)を認め、さらに手術侵襲が加わることで全身状態の破綻を来したと考えられる。また術後遠隔期死亡例の内、IVHや敗血症、ソケイヘルニア嵌頓を起こした例では、手術侵襲との直接因果関係は低いと考えられ、これら術後に発生した合併症が重篤であるため死亡したと考えられる。生存例においても、術前から重篤な合併症(肺出血、穿孔性腹膜炎、先天性食道閉鎖等)を伴っている症例は存在したが、死亡例と比較しその発生率に統計学的有意差は無かったものの、その頻度は少なかった。今回検討した生存例、死亡例の在胎週数、出生体重、手術時日齢、手術時体重の比較検討では両群間に差は無く、術前からの合併症の有無と種類、重篤さが術後の予後を決める一つの指標になると考えられた。

当院において、手術は患者の移動中のトラブルを回避するため、また手術時間も短いことから全例NICUで行っている。麻酔は全身麻酔と局所麻酔を併用し、後側方切開で大胸筋と広背筋は極力切開せずに剥離して視野を確保している。これらのことで患児への侵襲を最小限にする様に心掛けている。第3肋間開胸とし、動脈管を慎重に剥離し2-0絹糸で二重結紮を行う。外科クリップを用いることでより安全にPDAの結紮が行えるとの報告¹¹⁾もあるが、慎重に剥離、結紮を行うことで同様に安全に手術を行うことができると考えている。肺を再膨張させ、第5肋間より16ゲージ静脈留置針を胸腔内に刺入、筋肉、皮下組織、皮膚を縫合した後に再度肺を膨張させたまま静脈留置針に注射器で陰圧をかけながら抜去する。持続ドレナージの必要性は無く¹²⁾、気胸が発生したときのみ持続ドレナージを行う必要があるが、当院では経験が無い。

未熟児は、本来の未熟性のうえにさらにPDAを合併することで肺うっ血、心不全が進行し、それが原因と考えられる呼吸器合併症、壊死性腸炎、腎不全などを合併する危険性がより高くなる。そのため出来るだけ早期にPDA閉鎖の必要があると考えら

れる。また諸家の報告からも、手術による直接死亡の報告はほとんど無く、また手術そのものによる合併症も少ないことから、薬物療法の反応に乏しいと判断されたとき、また合併症による全身状態の悪化を認める前に積極的にPDA根治手術を考慮すべきであると考えられる。

結 論

未熟児の動脈管開存症に対する手術は安全に行われるため、重篤な合併症を引き起こす前に早めの手術が望まれる。死亡症例は術前から未熟性に起因する壊死性腸炎、腎不全、頭蓋内出血等の重篤な合併症を引き起こしている症例が多かった。当院における外科的結紮術の成績は手術そのものによる合併症もほとんど無く、満足いく成績であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 与田仁志. 未熟児動脈管開存症. 小児科診療 2002;増刊:651-654.
- 2) 亀山順治. 未熟児動脈管開存症. 周産期医学 2001; Suppl: 454-455.
- 3) Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102: 895-906.
- 4) Hines MH, Raines KH, Payne RM, Covitz W, Cnota JF, Smith TE, O'Brien JJ, Ririe DG. Video-assisted ductal ligation in premature infants. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1417-1420.
- 5) 打田俊司, 今井康晴, 高梨吉則, 星野修一, 瀬尾和宏, 寺田正次, 青木満, 長嶋光樹. 低体重児の動脈管開存症に対する外科治療の成績. 日本胸部外科学会雑誌 1998; 46: 1088-1091.
- 6) Perez CA, Bustorff-Silva JM, Villasenor E, Fonkalsrud EW, Atkinson JB. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: is it safe?. *Am Surg* 1998; 64: 1007-1009.

- 7) Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cutter GR, Kirklin JK, Pacifico AD, Collins MV, Lell WA, Satterwhite C, Philips III JB. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000g or less at birth. *N Engl J Med* 1989 ; **320** : 1511-1516.
- 8) Kqehne PS, Bein G, Alexi-Meskhishvili V, Weng Y, Bührer C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001 ; **29** : 327-34.
- 9) Trus T, Winthrop AL, Pipe S, Shah J, Langer JC, Lau GY. Optimal management of patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800g. *J Pediatr Surg* 1993 ; **28** : 1137-1139.
- 10) Niinikoski H, Alanen M, Parvinen T, Aantaa R, Ekblad H, Kero P. Surgical closure of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 2001 ; **17** : 338-341.
- 11) Iwase J, Tajima K, Io A, Katoh W, Tanaka K, Toki S, Iwasa M, Sobajima H, Yamada Y, Takasu H. Less invasive surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; **51** : 651-655.
- 12) Miles RH, DeLeon SY, Muraskas J, Myers T, Quinones JA, Vitullo DA, Bell TJ, Fisher EA, Pifarre R. Safety of patent ductus arteriosus closure in premature infants without tube thoracostomy. *Ann Thorac Surg* 1995 ; **59** : 668-670.

Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants.

Toshiro KOBAYASHI, Kenji HAYASHI, Kensuke SAKATA
and Yurio KOBAYASHI

*Department of Cardiovascular Surgery, Saiseikai-Shimonoseki General Hospital,
3-4-1, Kifune-cho, Shimonoseki, Yamaguchi 751-8502, Japan*

SUMMARY

A patent ductus arteriosus (PDA) causes signs and symptoms of poor tissue perfusion and heart failure in premature infants. To evaluate the outcome of surgical closure of a PDA, we retrospectively examined 26 premature infants who underwent this procedure, after treatment with a Prostaglandin inhibitor had either failed or its use was contraindicated. The overall mortality was 27% (7/26) and the surgery-related mortality was 0% (0/26). There were no remarkable differences in mean gestational age and weight at birth, or mean age and weight at the time of surgery, between the survivors and non-survivors. The deaths were caused by serious complications such as necrotizing enterocolitis, acute renal failure, intraventricular hemorrhage, and severe twin-to-twin transfusion syndrome. We conclude that surgical closure of PDA is effective and relatively safe in premature infants.