

VE 投与による超未熟児の ROP 発生予防

日本赤十字社医療センター新生児未熟児科

赤 松 洋

はじめに

極小未熟児における重症 ROP は集中治療の時代の酸素管理をはじめ、トータルケアの進歩した今日においても、発生がみられ、積極的な予防法の導入が考慮されるべきである。V.E.の効果はもっとも熱望されているが、発生率および重症度の減少に対する効果には議論があり、V.E.の投与上の投与方法(経口か筋注)、投与の開始と期間、血中V.E.値の測定(間隔)、投与量などが未解決で、臨床的効果を評価する統計的解析法にもサンプルサイズ、重症度、管理法などに限界があるが、今回は安全性と必要性を確認するため、超未熟児を対象としてV.E.投与を試み、以下の研究を行った。

研究目的および対象

極小未熟児にV.E.を投与する risk と benefit とを考え、もっとも重症 ROP の頻度の高い超未熟児を対象とした。昭和61年6月から同年9月までの入院児8例のうち、半数の4例と1,000g以上の極小未熟児および低出生体重児を対照とし、超未熟児の投与群と非投与群、その他の体重群間および日齢による血清V.E.の変動、有効血中濃度の分布と、toxic levelの有無を調べ、経口V.E.剤の早期投与の可能性と吸収、胃腸管系への影響を検討し、同時に成熟児および早期産未熟児を生んだ母親の母乳中V.E.値を検査し、臨床的にV.E.の副作用と関連する合併症が出現するか否かを、V.E.の重症ROP発生に対する予防効果を評価することを目的とした。

V.E. の投与方法

Hittner らの推奨する方法とした。

- 1) 経口的に1日100 mg/kgを毎日投与する。
- 2) それに加えて、生後1・2・4・6日にそれぞれ

15・10・10・10 mg/kgを筋注する。以上のようにして、血中V.E.値を3 mg/dl以下に維持しつつ網膜の血管形成の完成まで持続させる。

3) しかし、V.E.の経口摂取が不可能になったり、交換輸血で血中V.E.値が下降するときは、筋注によって血中V.E.値を維持させる。

使用したV.E.剤はユベラ注およびユベラ錠(α -トコフェロールアセテート)で、経口投与は哺乳確立後とし、1日8分割でミルクに希釈して投与し、V.E.の血中濃度の測定は投与前(可能ならば)および2週間間隔とした。

成 績

出生体重別、日齢別血中V.E.値は500~999gの超未熟児では日齢14~27から70~83までの間は $0.12 \pm 0.033 \sim 0.30 \pm 0.112$ mg/dlの範囲(日齢0~6, 7~13は1例のみでそれぞれ0.32, 0.53 mg/dl)でほとんどが < 0.4 mg/dlの低値にあり、日齢84~97では上昇したが、なお低値であった。1,000~1,499gおよび1,500~1,999g群の値は各日齢とも超未熟児より高いが、日齢による上昇傾向は認められなかった(表1)。

各体重群の血清 α -トコフェロール値の分布を、欠乏状態といわれる < 0.4 mg/dlの低値と成人レベルの $1.1 \sim 3.3$ mg/dlおよびtoxicレベルといわれる ≥ 6.0 mg/dlの高値に分けてみると、超未熟児では24回の測定中22回(90%以上)、1,000g以上の極小未熟児および1,500g~1,999gの低出生体重児でも、73回の測定中17回(23%)が < 0.4 mg/dlの低値であったが、V.E.投与の超未熟児(すべて投与後測定)では < 0.4 mg/dlはなく、16回の測定中7回(44%)は $1.1 \sim 3.3$ mg/dl、6回(38%)は $3.3 \sim 6.0$ mg/dlであったが、1回(6%)は > 6 mg/dlであった(図1)。

なお、今回測定した成熟児22例、1,000g以上の低出生体重児36例および超未熟児5例の母親から、計115件の母乳中の α -トロフェロール値は図2のごとく、生後早期に高値を示す例があるが、出生体重・日齢に関係なく、いずれも低値（ほとんどが0.5 mg/dl以下）であった。

超未熟児8例（V.E.投与例、非投与例各4例）の臨床経過と眼底所見を表2に示したが、重症ROPは非投与例の1例（片眼のみblind）にみとめられた。敗血症は投与例の4例中3例にみられたが発生前のV.E.値はそれぞれ2.0・2.7および3.8 mg/dlで、脳室内出血は投与、非投与例の各1例にみられたが、NECは1例もなかった。また、V.E.の経口投与の開始は胃内容貯留や腹部膨満のため、日齢8～28とおくれ、状態により一時的に中止した例もあった。

考察とまとめ

- 1) 生後早期から2～3カ月頃までの超未熟児はV.E.はほとんどが <0.4 mg/dlにある。
- 2) 1,000g以上の極小未熟児および低出生体重児の血清V.E.値の測定からも、20%以上は低値（ <0.4 mg/dl）を示した。
- 3) V.E.の投与によって超未熟児の血清V.E.値は上昇するが、 ≥ 6 mg/dlの高値に達することがあるので投与量を検討する必要がある。
- 4) 成熟児および早期産の未熟児を生んだ母親

の母乳中のV.E.値はいずれもきわめて低値である。

- 5) V.E.投与群に敗血症3例がみられたが、V.E.の副作用との関係は不明である。
- 6) V.E.経口剤投与の開始は日齢8～28で、生後早期からの血中濃度を維持するには筋注を続けなければならない。
- 7) 低浸透圧の経口剤および静注剤の開発がまたれる。
- 8) 重症ROP予防効果の臨床的評価はさらに例数を重ねて解析すべきものと考ええる。

文 献

- 1) Hittner, H. M., et al: Retrorenal fibroplasia and vitamin E in the preterm infant: Comparison of oral versus intramuscular: Oral administration. *Pediatr.*, 73:234～249, 1984.
- 2) Gleason, C. A., et al: Vitamin E and the newborn infant: The shady lady reborn? *J. Perinatol.*, 5:21～27, 1985.
- 3) Lambert, G. H., et al: Megadoses of vitamin E in oxygen dependent premature newborn infants. *J. Perinatol* 5:44～47, 1985.
- 4) 赤松 洋, 未熟児網膜症の発症因子. *周産期医学*, 16: 1151～1157, 1986.

表 1 出生体重別・日齢別V E 値 (mg/dl)

日齢 出生体重 g	0 ~ 6	7 ~ 13	14 ~ 27	28 ~ 41	42 ~ 55	56 ~ 69	70 ~ 83	84 ~ 97
500 ~ 999	(1) 0.32	(1) 0.53	(2) 0.30 ± 0.112	(4) 0.20 ± 0.053	(4) 0.13 ± 0.027	(4) 0.12 ± 0.033	(4) 0.14 ± 0.059	(4) 0.38 ± 0.321
1,000 ~ 1,499	(6) 0.44 ± 0.082	(6) 0.67 ± 0.198	(10) 0.79 ± 0.431	(9) 0.75 ± 0.339	(7) 0.94 ± 0.433	(5) 0.87 ± 0.488	(4) 0.85 ± 0.454	
1,500 ~ 1,999	(7) 0.66 ± 0.335	(9) 0.73 ± 0.262	(11) 0.75 ± 0.344	(12) 0.74 ± 0.512	(5) 0.51 ± 0.370			

* p < 0.05

図 1 血清 α -トロフェロール値 (mg/dl) の分布

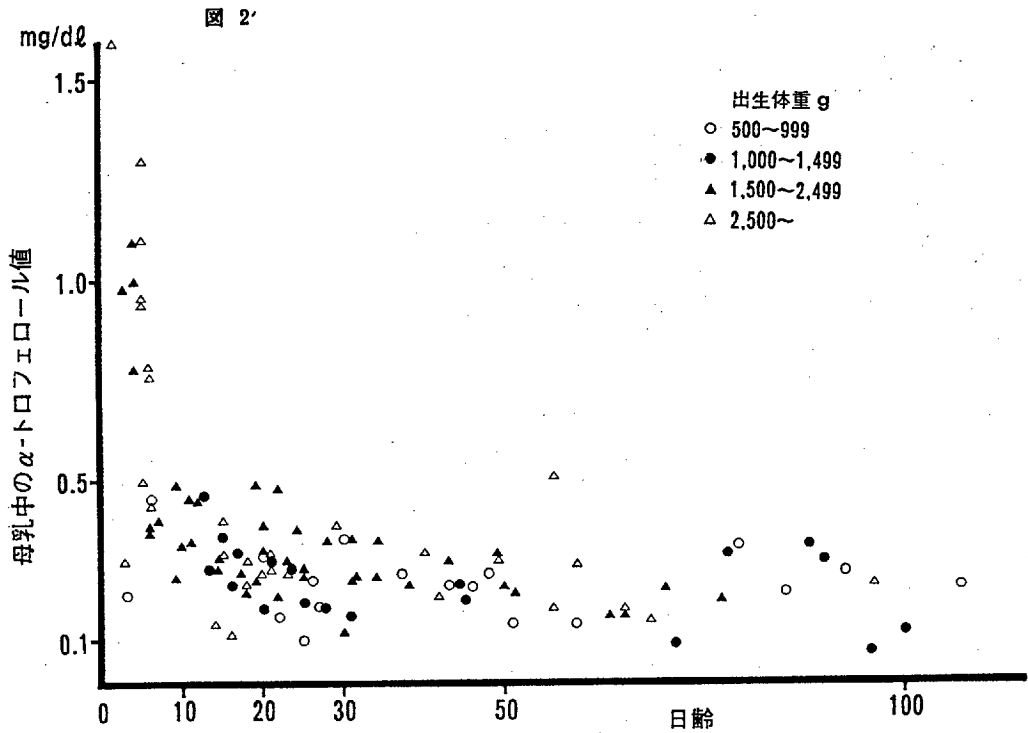
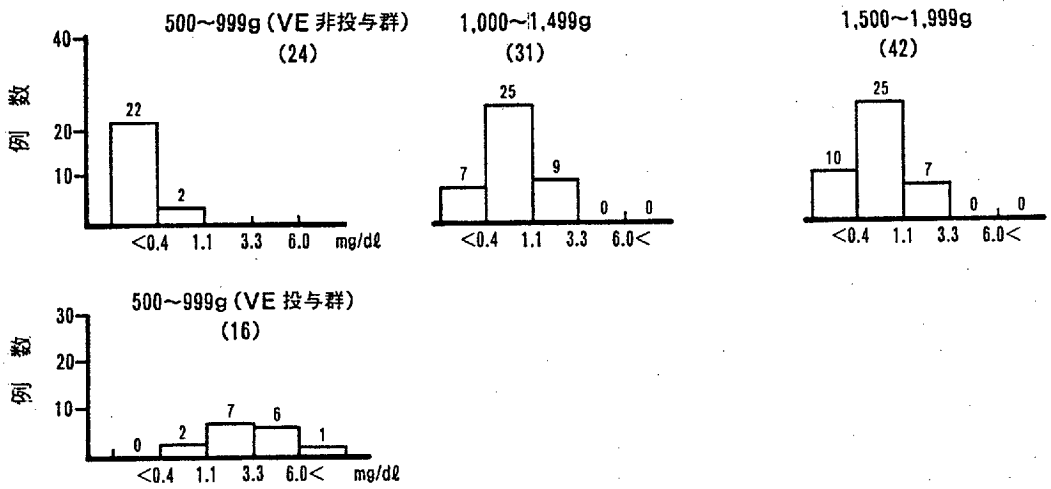
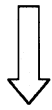


表2. 超未熟児8例の臨床経過と眼底所見

症例	出生体重 g	在胎週 数 W	性	臨床診断	呼吸管理		眼底所見	その他	
					IMV 期間	酸素投与期間 (最高O ₂ 濃度)			
VE 投 与 例	草野	518	23	♀	RDS, 無呼吸発作, 高ビ血症, BPD	62日	224日以上(100%)	右 3期中 左 中~後 ← 光凝 1x	生後43日死亡
	山下	560	23	♀	無呼吸発作, BPD, 脳室内出血, 肺炎, 敗血症, 腎不全	43日	43日 (100%)	———	
	黒沢	816	28	♀	無呼吸発作, 高ビ血症, 敗血症	4日	97日 (70%)	右 3期初 左 2~3期初	
	藤田	880	27	♀	RDS 動脈管閉存, 高ビ血症, 敗血症	3日	153日以上(100%)	右 3期中 左 中 ← 光凝 1x	
VE 非 投 与 例	遠藤	724	23	♀	無呼吸発作, 脳室上衣下出血, 動脈管閉存 高ビ血症, 慢性肺障害	46日	136日 (60%)	右 3期中 網膜 I~II* 左 3期中~後 ← 光凝 3x (IV)~V	
	大木	840	26	♀	無呼吸発作, 低 Na 血症	0日	63日 (30%)	———	
	野並	894	26	♂	脳室内出血, 高ビ血症, 水頭症, 無呼吸発作	0日	76日 (35%)	———	
	森	828	26	♂	無呼吸発作, 動脈管閉存, 高ビ血症 脳室上衣下出血	6日	88日 (40%)	右 3期中 左 初	



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

極小未熟児における重症 ROP は集中治療の時代の酸素管理をはじめ、トータルケアの進歩した今日においても、発生がみられ、積極的な予防法の導入が考慮されるべきである。V.E. の効果はもっとも熱望されているが、発生率および重症度の減少に対する効果には議論があり、V.E. の投与上の投与方法(経口か筋注)、投与の開始と期間、血中 V.E. 値の測定(間隔)、投与量などが未解決で、臨床的效果を評価する統計的解析法にもサンプルサイズ、重症度、管理法などに限界があるが、今回は安全性と必要性を確認するため、超未熟児を対象として V.E. 投与を試み、以下の研究を行った。