

# 早產兒常見疾病

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 陳玉美、羅美婷、賴永融、陳玉蘭

## 壹、前言

由於醫療技術不斷的進步及全民健保的實施，使早產兒的存活率提高，且能接受昂貴的新生兒加護醫療。因接小兒加護病房臨床藥師職責，而有機會接觸這些小小早產兒。每天看著他們微小的身軀，看著他們身上插著的管路，悲憫他們初來人世即必需接受這些折磨，擔心他們可能發生的後遺症；然而他們揮舞著細小的手臂、踢動著雙腿，嚎啕大哭所展現的強韌生命力也讓我驚訝。因此如何善盡自己之職責幫助他們是我所必須努力的。此篇就早產兒之定義、發生率及常見之併發症做一綜述。

## 貳、早產兒定義及發生率

懷孕期不到37週就生產稱為早產。早產兒依出生體重可以分為三類：低體重早產兒(low birth weight; LBW)，出生時體重小於2500gm；非常低體重早產兒(very low birth weight; VLBW)出生時體重小於1500gm；極低體重早產兒(extremely low birth weight; ELBW)出生時體重小於1000gm。台灣之早產發生率由1998年7.1%逐年上升至2004年9.8%。<sup>1</sup>此現象

的因素可能是多胞胎的比率上升，而多胞胎通常導致早產。在台灣，妊娠週數小於37週者依單胞胎、雙胞胎及多胞胎之早產發生率為8.0%、63.3%、97.3%。<sup>2</sup>

## 參、早產之危險因子

低收入家庭、低教育程度、母親的年齡小於16歲或大於40歲、母親的工作繁重、抽煙、曾有流產、早產或子宮異常，孕期中發生感染、高血壓、妊娠毒血症、前置胎盤、羊水過多或過少、胎兒畸形、染色體異常或多胞胎妊娠等等都是造成早產的原因。<sup>3</sup>

## 肆、適應性

早產兒比足月兒較難適應子宮外的環境，因為器官的不成熟而產生許多問題。大部分VLBW兒出生時須要施行心肺復甦術。1995~1996年美國國家兒童照護暨人類發展中心(NICHD)之新生兒中，VLBW兒有60%需要氣管內插管，7%需要復甦藥物治療。

## 伍、併發症

早產兒因為器官的不成熟而產生許多問題，最常發生的併發症有低體溫

(hypothermia)、呼吸功能異常(respiratory abnormalities)、心血管功能異常(cardiovascular abnormalities)、腦內出血(intracranial hemorrhage)、低血糖(hypoglycemia)、壞死性腸炎(necrotizing enterocolitis: NEC)、感染及早產兒視網膜症(retinopathy of prematurity: ROP)。產生併發症之機率因懷孕週數增加而降低。

## 陸、早產兒併發症之討論

### 一、低體溫

早產兒不能製造足夠熱量，也可能因代謝問題如低血糖或酸中毒引起。懷孕週數少於26週之早產兒，低體溫會增加死亡率。在2002~2003年間NICHD之新生兒，有5,277個LBW兒住到新生兒加護病房，其入院時體溫分佈為小於35°C有14%，35~35.9°C有33%，36~36.9°C有42%，高於37°C者有11%。分析顯示入院時體溫與死亡率為反轉關係。故早產兒應於保溫箱內照護以避免低體溫。<sup>4</sup>

### 二、呼吸不正常

包括下列三種狀況：(一)呼吸窘迫症候群(respiratory distress syndrome: RDS)。(二)呼吸停止(apnea)。(三)支氣管肺部發育不全(bronchopulmonary dysplasia)較晚發生之肺部併發症，此處不討論。

#### (一)、呼吸窘迫症候群

早產兒因肺部細胞發育尚未成熟，

製造的表面張力素不足，導致肺泡塌陷，而出現呼吸窘迫的現象。

於生產前給予孕婦類固醇。若懷孕24至34週遇有不能避免的早產跡象時，產婦於產前24小時至7天內給予類固醇，可加速胎兒肺部的成熟及製造肺表面張力素，有效預防此症的發生。在美國，建議之類固醇藥物、使用劑量及療程為Celestone<sup>®</sup>(肌肉注射，每次12mg共2次，每次間隔24小時)和DexPak<sup>®</sup>(肌肉注射，每次6mg共4次，每次間隔12小時)。Celestone<sup>®</sup>是一含有3mg of betamethasone sodium phosphate和3mg of betamethasone acetate，betamethasone sodium phosphate是一可溶之酯類可快速吸收，而betamethasone acetate則提供較持續之作用。DexPak<sup>®</sup>為dexamethasone sodium phosphate，相對的作用時間較短，所以給藥間隔時間較短。亦有使用hydrocortisone，每12小時靜脈注射500mg共4個劑量。由於hydrocortisone於胎盤處大量被代謝，只有少量進入胎兒，故其效果並不確定。

生產後給予早產兒(懷孕週數小於30週)表面張力素。估計出生時會有RDS的早產兒，出生後立即插管給藥比RDS達一定程度時再給藥死亡率較低。2008年美國小兒科研究院建議：懷孕週數小於30週者，出生後即於產房進行插管且盡快給予表面張力素。

台灣健保對surfactant之使用有特別規定(請見健保規範)。

#### (二)、呼吸暫停

呼吸停止超過20秒以上；或呼吸停止不滿20秒，但伴有心跳緩慢(< 80/min)或發紺稱之為呼吸暫停。早產兒的呼吸暫停是除了早產之外，無其他原因。25%之早產兒會發生呼吸暫停；懷孕週數34~35週有7%，32~33週有14%，30~31週50%會發生，而小於28週100%會發生。<sup>5</sup>

典型呼吸暫停於生後第1、2天即開始出現，懷孕週數大於28週者，於受孕後週數滿37週可恢復，懷孕週數小於28週者，可能仍會持續進行。若出生時未曾發生，而在出生7天後才發生，或已無呼吸暫停現象但1或2個星期又發作，這表示可能有一嚴重疾病正在進行(如敗血症)。

呼吸暫停的處理包括加強監測心跳、呼吸及血氧濃度，維持一穩定的環境溫度、俯臥姿勢，給予支持性治療如輕拍腳底、輕撫背部、抬下顎以減少頸部屈曲，當有心跳變慢或發紺，刺激無效時則以O<sub>2</sub>或bag-and-mask通氣。當apnea的次數超過每天6次，或需要使用bag-and-mask才能恢復時，須進一步處理，包括藥物治療、使用CPAP提高呼吸道及胸部的穩定性，增加肺的擴張度。

治療藥物有caffeine和theophylline。此二藥都有利尿作用，theophylline會延遲胃排空造成胃食道逆流。caffeine由於T<sub>1/2</sub>較長、口服吸收可靠、治療指數寬和副作用較少，在美國醫師較常選用，但台灣無可供新生兒靜脈注射之caffeine製劑。藥物使用直到受孕後週數滿34~36週且無呼吸暫停現象達5天才停止。aminophylline負載劑量為靜脈注射5mg/kg，而

後5mg/kg/day分成2次給藥。

### 三、心血管不正常

包括存開性動脈導管(patent ductus arteriosus；PDA)和低血壓。

#### (一)、存開性動脈導管(PDA)<sup>6</sup>

足月兒於出生72小時內會關閉，而早產兒會延遲關閉，也可能重開放。大部分懷孕週數大於30週之新生兒動脈導管會於4天內關閉。嚴重呼吸窘迫症或懷孕週數小於30週之新生兒有65%於第4天仍開放。

PDA患者血流會有分流現象，過多之血流到肺循環，使體循環之灌流量不足。血流經由PDA進入肺動脈，使肺充血；原有RDS的早產兒，症狀會惡化。又可能增加肺水腫(pulmonary edema)、肺出血(pulmonary hemorrhage)和支氣管發育不全(bronchopulmonary dysplasia)的危險性。因左心室進入主動脈的血，有一部份經PDA進入肺動脈，使得左心室輸出量增加，造成左心室衰竭。心雜音等症狀常在出生後2~3天左右出現，若持續未關閉，可能在第7~10天出現心衰竭或呼吸衰竭。

在以利尿劑治療RDS早產兒的試驗中，發現使用furosemide比chlorothiazide發生PDA為多。故不建議使用loop diuretic於PDA的嬰兒，因會刺激腎臟合成PGE<sub>2</sub>。雖然過多的體液會增加PDA的發生，但限制液體並不會促使動脈導管關閉。仍建議限制液體量以減少肺水腫的發生。

PDA首先以藥物治療，當無效時才採用外科手術。藥物以indomethacin為首選，使用時間與心臟衰竭有相關性。早期使用(臨床症狀一發現)比晚期使用者(有心臟衰竭症狀發生時)之呼吸器使用時間較短，較少發生支氣管發育不全、壞死性腸炎和手術結紮。但仍有15~20%的早產兒對indomethacin無反應。

建議靜脈注射3劑，首次劑量為0.2mg/kg，接連2劑之劑量依出生後年齡(postnatal age；PNA)決定；若PNA<48小時給予第1劑，則第2、3劑之劑量為0.1mg/kg；若在2-7天內給，則第2、3劑之量為0.2mg/kg；若在第7天後給，則第2、3劑之量為0.25mg/kg。給藥時間依尿量而定，若尿量>1 mL/kg/hr，則間隔12小時；若尿量<1mL/kg/hr但>0.6mL/kg/hr，則間隔24小時；若尿量<0.6 mL/kg/hr則暫停給藥。

Indomethacin會降低體內器官之血液灌注，可能發生短暫或不可逆的腎衰竭、壞死性腸炎、腦部氧氣供應減少等不良反應。又indomethacin會抑制血小板的凝血功能，導致患者胃腸道出血及顱內出血等問題。

亦可用ibuprofen治療PDA，治療效果與前者相當，副作用亦同，但較少發生寡尿事件。但ibuprofen之數據仍較少，所以還是建議indomethacin為首選。

## (二)、低血壓

在一個世代研究中，懷孕週數小於30周的早產兒，在最初的24小時，有34%上腔靜脈(superior vena cava；SVC)流速

低(以Doppler echocardiography測量出生第3、10和24小時之流速小於41 mL/kg/min)，較低SVC流速之嬰兒比起正常者較易死亡。<sup>7</sup>

生產窒息、PDA導致血行不穩、感染、低血氧、調節血壓之接受體發展不成熟和腎上腺素不足等會引起低血壓。可以體液容積增加劑(volume expansion)、心肌收縮劑(inotropic agent)及類固醇治療。晶體溶液如0.9%NS或膠體溶液如albumin都可治療低血壓。有時候單獨使用volume expansion不能維持適當的血壓，則加入inotropic agent，短期內通常dopamine比dobutamine有效<sup>8</sup>。

半數之VLBW兒開始使用inotropic agent時會沒反應或須高劑量，有幾個試驗指出類固醇對此類病患有效。一個前瞻隨機性的試驗，有48個VLBW兒持續低血壓，並依賴高劑量dopamine( $\geq 10 \mu\text{g/kg/min}$ )，其中一半接受注射hydrocortisone(1mg/kg每8小時持續5天)。結果治療組比控制組較易脫離inotropic agent(平均時間39 vs 81小時)；較低的dopamine累積劑量(平均劑量14.3 vs 51.8mg)；及有較高的動脈壓。<sup>9</sup>但廣泛使用類固醇，需考慮到腸穿孔和長期的神經發展之併發症。

## 四、腦內出血

懷孕週數在32週以下或VLBW兒易發生。早產兒腦部血管發育未成熟，腦部血流自動調節功能未成熟，易受到血壓變動、血管內皮細胞傷害與凝血功能異常等

影響，發生血管破裂。輕微者，血塊吸收後，預後不錯；嚴重者，則需要引流。

明顯出血時，臨床狀況會突然惡化，前囟門(anterior fontanelle)膨出，血壓下降，血球容積及血小板下降，抽筋。非特異症狀有肌肉張力降低或增加，自發動作減少，意識喪失或焦躁不安，呼吸暫停或呼吸窘迫惡化，體溫降低，心跳緩慢。據統計，出血發生的時間約有50%發生在出生後第1天，25%發生在第2天，15%發生在第3天，10%發生在第4天後<sup>10</sup>。

預防ICH最主要的方法就是避免早產。當早產不能避免時可以給予母親類固醇以減少危險性。延遲夾住臍帶(大於30秒)、良好的週產期照顧，維持穩定的血壓及靜脈輸液量，避免缺氧及酸血症，減少不必要的處置或刺激等都是降低ICH的發生。

有一半以上之ICH是無症狀的，故早產兒都應做腦部超音波檢查，並定期追蹤檢查。發生ICH的嬰兒需要每週做腦部超音波檢查，密切監測腦室變化、每天紀錄頭圍和評估腦壓上升表徵。若腦室繼續擴大，須考慮外科手術介入，並考慮給藥以減少CSF產生。若仍無效，則做腦室腹腔引流管(VP shunt)。

## 五、低血糖

新生兒第一天之血糖(plasma glucose concentration)低於40mg/dL和出生24小時後血糖低於40~50mg/dL都須治療。由於出生後嬰兒失去了母體持續葡萄糖的輸注，足月兒於出生後1~2小時內血

糖會往下掉，但不低於40mg/dL，而4~6小時內會維持平穩於45 to 80mg/dL。<sup>11</sup>肝糖的貯積是在懷孕第3期(trimester)時進行，故早產兒肝糖的貯存減少，出生後葡萄糖的製造也連帶減低。

低血糖的症狀包括緊張不安、震顫、低張力、昏睡、呼吸停止、心跳緩慢或過快、發紺、低體溫、吸允能力差及癲癇。

早產兒不能經口餵食者，須給予靜脈葡萄糖輸注，每分鐘至少6mg/kg。若有低血糖症狀或血糖低於20~25mg/dL，給予靜脈葡萄糖輸注治療。首先給予一大劑量200mg/kg(10%G/W 2 ml/kg)輸注超過1分鐘，而後每分鐘8mg/kg。開始給予之bolus可以激起胰島素的分泌，但可能延長低血糖，給予bolus後20分鐘須監測血糖值。

若經輸注2~3天葡萄糖溶液(輸注速率12mg/kgmin)仍持續低血糖，則考慮給予類固醇。可以使用hydrocortisone(5mg/kg/day平分成2次量，口服或靜脈注射)和prednisone (2mg/kg/day平分成2次量)。血糖濃度穩定後，則將類固醇迅速調降藥量。在給予類固醇前須先測量cortisol和insulin之值。

## 六、壞死性腸炎<sup>12</sup>

90%的NEC發生在早產兒，通常發生在開始餵食後。症狀包括呼吸衰竭、昏睡、餵食不佳、體溫不穩或因敗血性產生低血壓。腹部症狀有腹脹、胃滯留、嘔吐、下瀉和血便。

致病機轉為腸道黏膜受到損傷，細

菌趁機侵入受傷腸壁，發炎而形成腸壁壞死。可併發腹膜炎，腸穿孔，敗血症及腸狹窄。

早產兒腸道未成熟，抵抗力差，而PDA，換血，低血壓，臍動脈、靜脈導管的放置易引起腸壁缺血的情況，這些都可能是引起NEC之危險因子。

當嬰兒有餵食不佳、腹脹、活動力變差、體溫呼吸心跳不穩定及大便有潛血、血便時，應懷疑有壞死性腸炎。

一旦懷疑有NEC應立刻禁食，使用鼻胃管引流，減輕腹脹，以抗生素控制感染，密切監測呼吸、心跳、血壓、尿量、注意水份及電解質平衡並移除臍動脈、靜脈導管。當確定有NEC，至少禁食<sup>10</sup>天，並給予全靜脈營養。若病情持續惡化腸穿孔，則須手術治療。

## 七、感染(Infection)

呼吸困難或暫停、餵食變差、體溫不穩、腹脹、黃疸、休克都可能是感染的症狀。

在一個case-control研究顯示靜脈導管放置的時間、曾發生細菌敗血症及腸胃疾病(如壞死性腸炎)等都是引發感染之危險因素。常見感染細菌有B群鏈球菌，大腸桿菌、葡萄球菌、革蘭氏陰性菌、念珠球菌等。

## 八、早產兒視網膜症<sup>13</sup>

ROP是小兒失明之常見原因之一，為早產兒之視網膜不正常血管增生疾病。視網膜血管從胚胎第16週開始，由視神

經盤(optic disc)向週邊視網膜方向發育，36週時到達鼻側，40週時到達顛側的週邊網膜。若早產，血管會停止正常發育，又因低血壓、組織缺氧和氧氣過高導致自由基形成，傷害新形成之血管。當血氧恢復時，這些阻塞地區的網膜會重新血管增生。不正常的血管會導致視網膜水腫和出血，又當血管收縮時會引起玻璃體對視網膜牽引，導致玻璃體出血或視網膜剝離。

早產、低出生體重、使用呼吸器較久(> 7 days)、使用表面張力素、較長時間的PaO<sub>2</sub>過高(PaO<sub>2</sub>> 80mmHg)、念珠菌感染和換血等都是造成ROP的原因。

ROP發生的時間約在受孕後週數35~45週。較輕微者可自行好轉，嚴重者易出現青光眼，斜視，高度近視、視網膜裂孔和視網膜剝離等，需要密切追蹤。有時須冷凍療法(cryotherapy)，或雷射治療(photocoagulation)使不正常的血管萎縮。

檢查ROP須於檢查前30分鐘點眼散瞳藥以利觀察玻璃體及視網膜。因為眼藥會造成全身作用如心跳過慢或心律不整，檢查過程須密切監測。

## 柒、結論

在台灣，平均每年有二十多萬個新生兒，其中早產兒的比例佔8~10%。每年約有接近二萬多位早產兒，需要專業醫療照護。藥師身為醫療團隊一份子，應對早產兒領域有多方了解，以盡照護之責任。

## 參考資料：

1. 林佳儀、謝武勳：由全國性新生兒死亡率之

- 分佈曲線談單一醫學中心500公克以下早產兒之照護經驗。中華民國早產兒基金會，2008早產兒觀摩醫療研討會。
- 吳偉琳：早產及低出生體重新生兒之危險因素分析：單、雙、多胞胎之影響。台灣大學，2006，86p。
  - 陳英堯：早產兒疾病的認知。早產兒基金會專題文章，56期。
  - Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B: Admission temperature of low birth weight infants. predictors and associated morbidities Pediatrics. 2007; 119(3): e643-9.
  - Eichenwald EC, Aina A, Stark AR: Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. Pediatrics 1997; 100(3 Pt 1): 354-9.
  - UpToDate Inc.: Patent ductus arteriosus in premature infants. 2008:UpToDate online.
  - Osborn DA, Evans N, Kluckow M et al: Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. Pediatrics. 2007; 120(2): 372-80.
  - Subhedar NV, Shaw NJ : Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3): CD001242.
  - Ng PC, Lee CH, Bnur FL et al.: A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. Pediatrics. 2006: 117(2): 367-75.
  - Volpe, JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage. In: Neurology of the Newborn, 4th Ed, WB Saunders, Philadelphia, 2001. p428.
  - Srinivasan, G, Pildes, RS, Cattamanchi, G, et al. Plasma glucose values in normal neonates: A new look. J Pediatr 1986: 109: 114.
  - UpToDate Inc.: Pathology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis in newborns. 2008: UpToDate online.
  - UpToDate Inc.: Retinopathy of prematurity. 2008: UpToDate online.

