

以床邊超音波輔助，為極度早產兒量身訂做的血流動力學處置

撰文：台北榮民總醫院新生兒科醫師 曹珮真

今年有幸在早產兒基金會的安排下，造訪了神奈川兒童醫療中心，自 9 月 3 日至 7 日，整整五天，在神奈川兒童醫療中心新生兒加護病房主任，豐島勝昭醫師的教導下，開啟了對於極度早產兒照護的新視野，除了讚嘆其新生兒加護病房全體醫護人員對於照護極度早產兒的細心與用心，對於神奈川兒童醫療中心 NICU 所創造出的超高存活率與極低嚴重腦出血的成就，更是覺得不可思議。其中，豐島醫師所主張的，依據床邊超音波檢查輔助，為每一位極度早產兒量身訂做的血流動力學處置最為關鍵。

神奈川兒童醫療中心新生兒加護病房共有 39 床，NICU 佔 21 床，GCU (即 NBC) 為 18 床，每年住院人數約 430 人，其中收治極低體重新生兒 (ELBW) 約 40-50 位/年，先天性心臟病童約 120 位/年，先天性橫膈膜疝氣約 10 位/年，新生兒窒息、胎兒窘迫約 10-15 位/年；另外，由於日本民情文化與法律規定，該病院每年會收治 15-25 位 trisomy 21、13、18 之病童。依據醫院資料統計，2001 年至 2012 年共 36 位週數 23 週之極低體重早產兒，平均體重為 595 ± 80 公克，其存活率由 2001~2006 年的 78%，於 2007~2012 年提高至 93%，而嚴重腦內出血 (3-4 度) 更由 8% (2001~2012)，降至 $< 2\%$ (2017)。約 20 年前，豐島醫師開始作為新生兒科醫師訓練，於新生兒加護病房中工作，當時的醫學觀念認為，極低體重早產兒的血壓管理至為重要，低血壓是造成顱內出血或缺血性病變的主因，因此，使用加強心肌收縮藥物 (inotropic drug) 與維持一定平均動脈壓 (MBP: 30 mmHg) 是主要的治療目標；然而，在一個 25 周體重 750 公克的極低體重早產兒卻發現，雖然病人處於血壓穩定，動脈導管已關閉等可評估為「心血管狀態穩定」之時，心臟超音波檢查卻發現左心室收縮功能下降 ($< 50\%$)，雖然持續使用 dopamin/dobutamin 等 inotropic 藥物，病人仍於出生約 50 小時左右發生嚴重腦室內出血 (3 度 IVH)、新生兒痙攣、大量肺出血等併發症，最後導致死亡。在接下來兩年的新生兒科訓練中觀察發現，顱內出血或腦室內出血一般發生在出生後 2-3 天，同時伴隨著血壓上升的情況，但是，為什麼？是怎樣的可能機轉導致了這樣的情況發生？人體的運作中，心臟、肺部、腦部間的血流不停的流轉著，心臟功能的變化與血流動力學的改變，是不是與腦部出血及肺出血息息相關，又是有怎樣的關聯呢？豐島醫師為了解決這個疑惑，開始了為期兩年的兒童心臟科醫師訓練。

因此，為極度早產兒量身訂做的血流動力學處置，就從最基本的心臟功能，尤其是左心室的功能開始了解。左心室的功能為數個重要部分所影響：前負荷 (venous return)、後負荷 (afterload) 也就是血液輸出阻力、心跳速率、心肌收縮力、與心肌擴張能力，治療心臟衰竭或是改善心臟功能不應只以強心或升高血壓為目標，而應該是針對造成心臟負荷增加，功能不良的主因去對症下藥；所以，針對每個病人的血流動力學與心臟功能的處置的目標，就是「不給予心臟過大的負擔，協助將血液 (即氧氣) 輸送至全身」。以前述的觀念為基礎，豐島醫師提出了「afterload mismatch」的理論：血壓受到心輸出量與血管阻力所影響，當早產兒的血液內容積足夠，血壓穩

定甚至偏高時，心臟超音波檢查發現左心室功能下降與收縮末期心室肌肉受力上升 (end-systolic wall stress, ESWS)，即代表著周邊血管阻力過度上升 (afterload mismatch)，以圖一為例，當後負荷不當增加，心臟再怎麼努力也很困難把血液輸送到組織，進而導致靜脈血液回流壓力增加 (靜脈壓上升)，腦內血管壓力上升而增加顱內出血的風險。

豐島醫師對於預防顱內出血或肺出血提出了三大處置方向：1. 適當降低後負荷，維持心臟功能；2. 早產兒開放性動脈導管 (PDA) 之即時診斷與治療，避免心臟擴大與心臟衰竭；3. 持續靜脈低注嗎啡 (morphin) 進行鎮靜、鎮痛以達到減少血壓波動。在心臟超音波的輔助之下，以 Mean Velocity of Circumferential Fiber Shortening (mVcfc) 為指標監測心臟收縮功能，以 End-Systolic Wall Stress (ESWS) 監測輸出阻力 (即後負荷) (如圖二)，依據每位早產兒當時的血流動力變化給予處置。舉例來說，當 ESWS 高於 60 且 mVcfc 低於 0.75 時，此病人被認為有肺出血或顱內出血之高風險，心臟射出分數 (ejection fraction) 小於 50% 或 mVcfc 小於 0.8 則表示心臟功能不良；因此循環處置的目標將 ESWS 控制於 50 以下，mVcfc 於 0.8 以上；而血壓的調控以「平均動脈壓大於等於出生週數」為目標。如果未出現少尿、代謝性酸中毒、乳酸持續堆積等現象，則並不需以 epinephrine 等升壓劑強行增加血壓；極度早產兒可能出現 ESWS 未超過 40 但心臟功能不良之情形 (最常發生於出生 12 小時內)，此時可考慮使用 hydrocortisone 1~2mg/kg/dose，或 Dopamin 2~3mcg/kg/min 與 Dobutamine 2~5 mcg/kg/min；而在出生 18 小時較常出現 ESWS 高於 45，或雖未超過 45，但隨時間有上升的趨勢且合併心臟功能下降時，應考慮降低後負荷之治療，包括持續使用並調升靜脈注射 morphine 5~15 mcg/kg/hour 以鎮靜病患、給予 lasix 0.5~1 mg/kg/dose、考慮關閉開放性動脈導管、或當開放性動脈導管很小或並未造成血流動力學的變化時使用血管擴張藥如 Nitroglycerin 0.3~0.5mcg/kg/min，通過觀察尿量、血壓、BE、與 stress-velocity relationship 來調整 NTG 劑量，最高可達 2 mcg/kg/min，但隨著 NTG 或血管擴張藥劑量增加，必須隨時注意開放性動脈導管亦可能變大並產生症狀；血鈣值於出生後 12-24 小時內逐漸下降，需監測低血鈣的發聲並給予補充矯正；若出生 48 小時心臟功能改善，應將 inotropic 類藥物停止，不應無目標的持續使用 (圖三)。

根據以上的概念，醫療團隊針對院內照護的極低體重早產兒開始進行一系列的追蹤研究，研究結果發現，將顱內出血、肺出血、與腦室旁白質軟化的個案納入實驗組，與未發生上述三種併發症的極低體重早產兒為對照組相較，兩組間的平均血壓變化並無差異 (圖四)，但實驗組在出生 24 小時開始，心臟超音波發現後負荷顯著升高合併心臟收縮功能下降 (圖五)；另外並發現，相較於足月兒 (Colan et al., 1984)，極低體重早產兒的心臟收縮功能對於後負荷的變化更加敏感 (圖六)，後負荷增加明顯降低其心臟收縮功能，導致心臟衰竭，引發肺出血或顱內出血。

另外，開放性動脈導管 (patent ductus arteriosus) 是造成早產兒心臟擴大、心臟衰竭、引發顱內出血與肺出血的重要因素，監測開放性動脈導管對於心臟與全身血流動力學的影響，決定及時介入與處理的時機也是一個重要課題。神奈川醫療中心對於開放性動脈導管的監測，除了常見的測量導管大小、血流方向、血流波形、以及左心房與主動脈之比例 (LA/Ao ratio)，關於舒張末期左肺動脈的流速 (即代表主動脈經開放性動脈導管分流至肺動脈之血流多寡)、左心房體積、與其他

器官血液灌流狀態包括腎動脈、上腸繫膜動脈、前大腦動脈的血管阻力(resistance index, RI)接納入監測參考項目，當舒張末期左肺動脈的流速大於 20 m/s、左心房體積超過 0.95 ml 每公斤、或與器官動脈血管阻力增加，皆需考慮以藥物，甚至手術方式關閉開放性動脈導管。

關於降低顱內出血的風險，神奈川兒童醫療中心尚監測內大腦靜脈(internal cerebral vein，如圖五)血流型態與上腔靜脈回流之流速，當內大腦靜脈的血流波形變動增加，或上腔靜脈回流超過 100 ml/min/kg，即需特別注意腦部血液回流受阻與顱內靜脈充血之可能性，依據病人狀況，考慮給予鎮靜、NTG、或關閉開放性動脈導管等方式維持心臟功能，避免後負荷不協調(afterload mismatch)現象發生。

對於早產兒的血流動力學處置，其實並沒有一個萬能的監測項目可直接給予我們答案，需要從心臟、肺部、腦部與其他器官血流狀況，做一個綜合評估，以尋求一個最適當的處置方式(表一)；目前神奈川兒童醫療中心針對早產兒的心臟功能監測，正在進行以 3D 心臟超音波評估右心房與右心室的容積與功能，希望藉由更多的資料收集，從而做出一個對於早產兒血流動力學處置的最適當選擇。而除了實驗室指數與各項檢查之外，顱內出血與肺出血的預防，包括減少刺激，如非必要的氣管或口腔抽吸，進行常規醫療處置時需輕柔小心，這皆需要整個照護團隊共同努力，一同去達成。

References

1. Colan SD, Borow KM, Neumann A. Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: A load-dependent index of myocardial contractility. *JACC* 1984;4: 715-24.
2. Toyoshima K, Kawataki M, Ohyama M, Shibasaki J, Ymaguchi N, Hoshino R, Tiani Y, Nakazawa M. Tailor-made circulatory management based on the stress-velocity relationship in preterm infants. *JFMA* 2013;112: 510-17.
3. Ohyama M, Saito J, Hoshino R, et al. *KCMC manual of neonatal care*. Itani Y (Ed.). 神奈川:東京醫學社

表一、血流動力學監測指標

Parameters	Normal reference	Cut-off values	Possible Tx
mVcfc	≥ 0.8	< 0.75	Dopamine 2~3 mcg/kg/min
ESWS	< 40	≥ 50	Dobutamin 2~5 mcg/kg/min
LVIDd	BW*5 + 7.5		Morphine 5~15 mcg/kg/min
End-diastolic LPA pressure cm/s		> 20	Lasix 0.5~1 mg/kg/dose Hydrocortisone 1~2 mg/kg/dose
LA/Ao ratio		> 1.3 in ELBW	NTG 0.3~0.5 mcg/kg/min
LA volume	0.43-0.75 ml/kg	> 0.95 ml/kg	, Max 2 mcg/kg/min
SVC flow (ml/min/kg)	> 100	< 45	NSAID for PDA closure
ICV flow pattern	Flat and continuous		

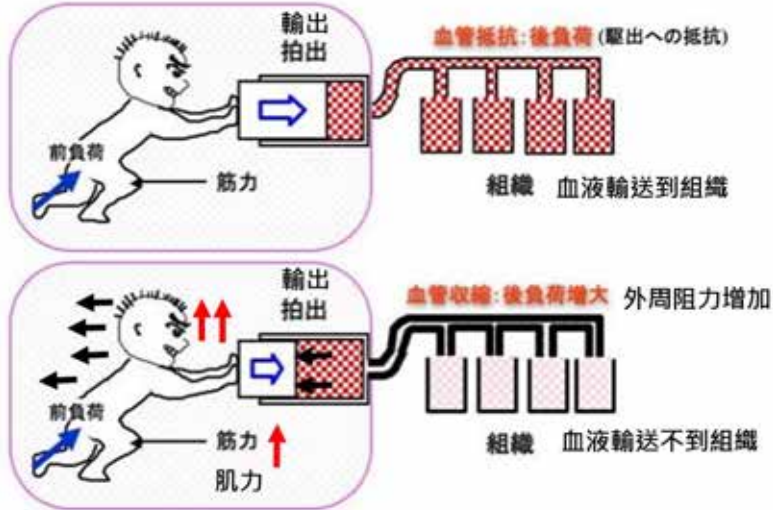
圖一、後負荷增加與心衰竭造成 afterload mismatch 機轉示意圖

極低體重早產兒心血管管理

血壓=血液流量x外周阻力

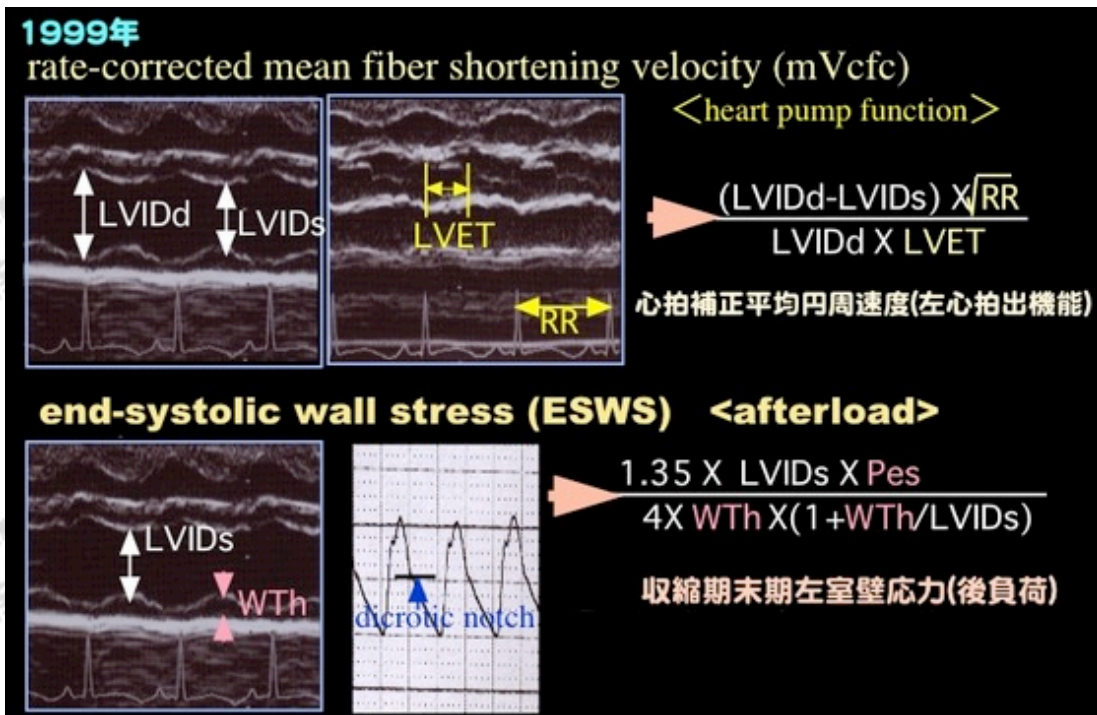
早產兒血壓一天有2倍的變動
若一直維持2倍上下變動
更容易造成IVH

不管多努力也推不動
造成靜脈壓上升(充血)
↓
頭冒青筋 血管快爆炸
↓
Afterload mismatch
後負荷配合錯誤

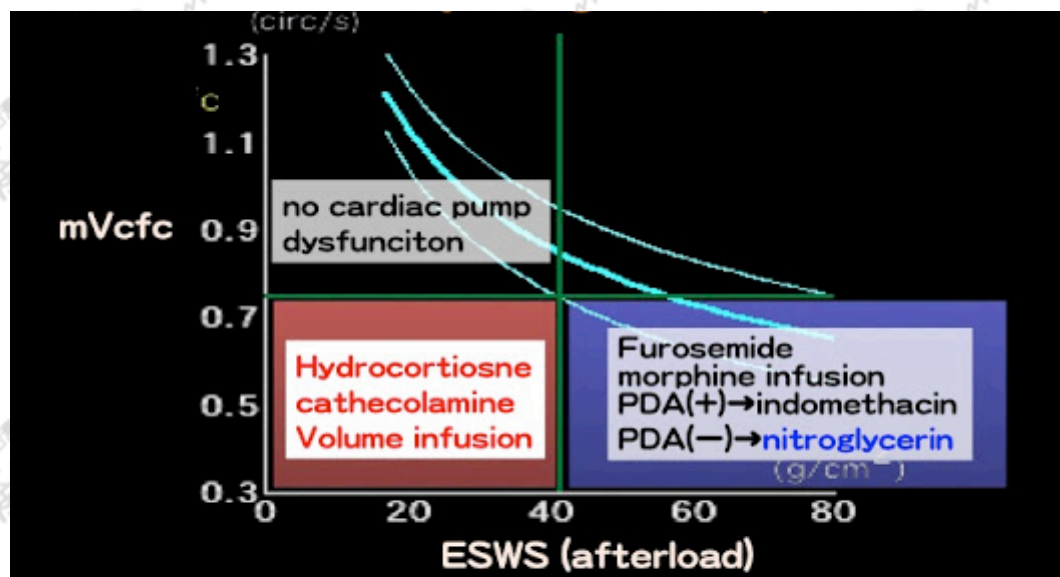


The role of the heart = Deliver blood to the Body

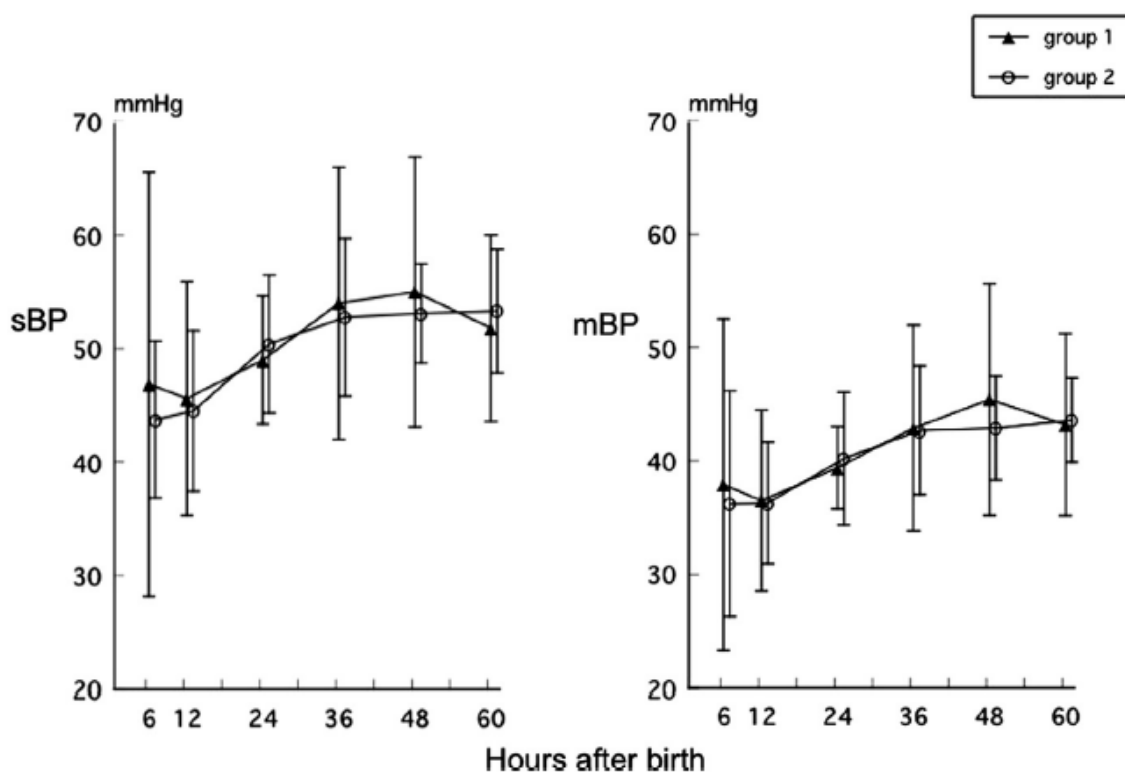
圖二、mVcfc 與 ESWS 的意義，及測量與計算方式



圖三、依據 ESWS 與 mVcfc 相對關係為指引的治療選擇。

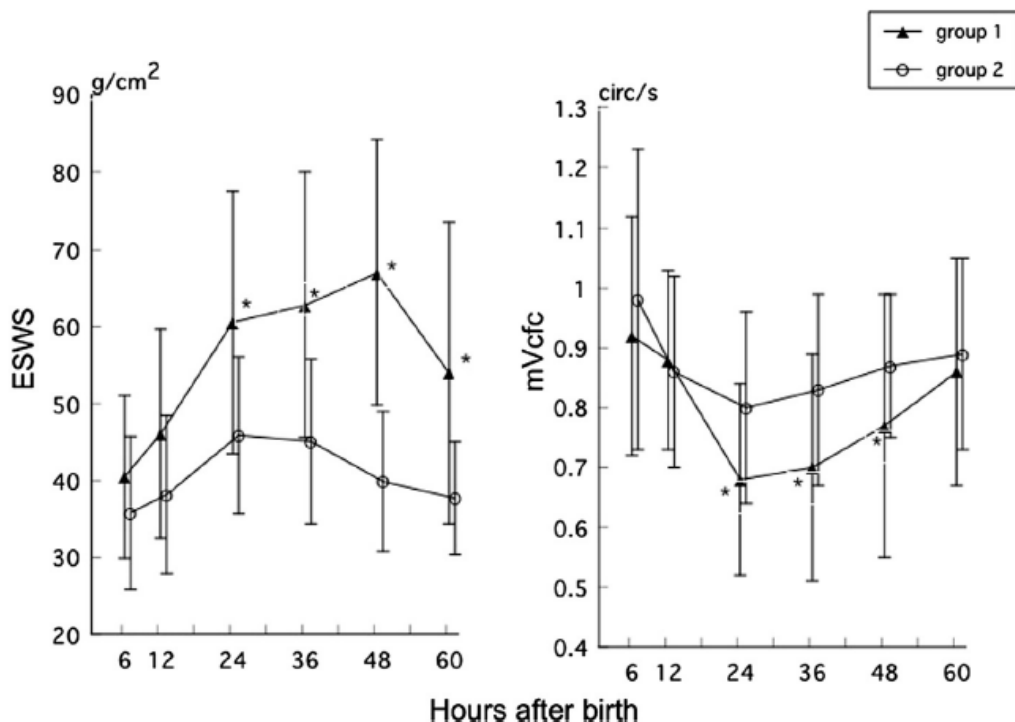


圖四、合併併發症之極度早產兒與無併發症之極度早產兒出生後血壓時序變化



組別一、極度早產兒合併肺出血，嚴重顱內出血，與腦室旁白質軟化；組別二、早產兒無合併以上併發症；sBP，收縮動脈壓；mBP，平均動脈壓；兩者間差異無統計學上之意義。

圖五、合併併發症之極度早產兒與無併發症之極度早產兒出生後 ESWS 與 mVcfc 時序變化



組別一、極度早產兒合併肺出血，嚴重顱內出血，與腦室旁白質軟化；組別二、早產兒無合併以上併發症；* P < 0.01

圖六、兒童與極度早產兒之 stress-velocity 相對關係

