

# 台灣地區極低出生體重早產兒兩歲追蹤結果 對於五歲發展預後之預測

張瑛珍<sup>1,2</sup> 吳明鎬<sup>3</sup> 楊長興<sup>4</sup> 詹偉添<sup>5,6,7,8,\*</sup>

**目標：**出生體重1,500公克以下的極低出生體重早產兒是發展遲緩的高危險群。研究目的在探討2歲追蹤結果對於5歲長期發展預後的預測。**方法：**本回溯性研究以2001-2005年出生的極低出生體重早產兒為對象，資料取自二十一家合約醫院登錄在台灣早產兒基金會聯合追蹤小組資料庫。資料收集包括：出生狀況、新生兒罹病情形、家庭背景、父母社經地位、教育程度；2歲貝氏嬰兒發展量表（Bayley Scales of Infant Development Second Edition, BSID-II）評估心智發展指數（mental development index, MDI）、動作發展指數（psychomotor development index, PDI）；5歲魏氏量表（Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised, WPPSI-R）評估全量表智商（full scale intelligence quotient, FSIQ）指數等。並以多元邏輯斯回歸統計分析，探討影響5歲發展預後之預測因子。**結果：**940位早產兒中，111位（11.8%）2歲時心智發展正常（MDI $\geq$ 85），5歲時心智發展遲緩（FSIQ $<$ 85）。2歲MDI、PDI $<$ 85、5分鐘Apgar Score $<$ 6分、父親低學歷、出生體重 $\leq$ 1,000克及母親低社經地位等，是影響5歲心智輕微發展遲緩的重要因子（達統計顯著差異）。**結論：**極低出生體重早產兒2歲時發展雖然正常，但5歲時卻可能成為發展遲緩的高危險群。建議所有早產兒應追蹤直到5歲，並提供發展遲緩的孩子早期療育。（台灣衛誌 2017；36（1）：32-43）

**關鍵詞：**早產兒、極低出生體重、追蹤、（神經）發展預後、危險因子

## 前 言

由衛生福利部國民健康署最近三年的

出生通報的資料顯示，國人出生人數逐年下降，但早產兒的發生率並沒有下降。出生週數小於37週的早產兒，每年約18,940人，約佔新生兒活產人數的8.95%，其中出生體重小於1,500公克的極低體重早產兒，活產人數1,826人[1]。由於產前類固醇的施打、積極的產房急救、表面張力素的使用、呼吸治療及營養照護等新生兒加強照護的進步[2]，加上全民健保的施行，使得出生體重1,500公克以下的極低出生體重（very low birth weight, VLBW）早產兒存活率大大的提高。從1997年的75.6%，2006年則進步到83.7%[3]。但是存活率的改善，並沒有使這一群早產兒的罹病情形改善，其神經障礙和認知功能障礙的風險反而增加。許多研究證實極低體重早產兒的長期預後，仍舊存在嚴重的認知、動作等方面的異常[2,4-6]。早期

<sup>1</sup> 馬偕兒童醫院新生兒加護病房

<sup>2</sup> 馬偕醫學院護理系

<sup>3</sup> 明志科技大學經營管理系

<sup>4</sup> 國立台北護理健康大學健康事業管理系

<sup>5</sup> 馬偕兒童醫院兒科部新生兒科

<sup>6</sup> 馬偕醫學院醫學系

<sup>7</sup> 馬偕醫護管理專科技校幼兒保育科

<sup>8</sup> 財團法人台灣早產兒基金會台灣早產兒聯合追蹤小組

\* 通訊作者：詹偉添

地址：台北市中山區中山北路二段92號

E-mail: waitim@mmh.org.tw

投稿日期：2016年8月23日

接受日期：2016年12月16日

DOI:10.6288/TJPH201736105084



神經發展的不良預後，對於日後就學時學習及生活適應之影響甚鉅，因此，這群極低體重早產兒的晚期神經發展預後更值得關切及追蹤。國內針對極低體重早產兒罹病率及早期追蹤結果的研究多有著墨，至於有關早期追蹤結果對於5歲發展預後預測性研究闕如，故有待一窺究竟。

#### 文獻查證

早產是指懷孕未滿37週之生產，世界衛生組織指出早產發生率有升高趨勢且許多倖存者面臨終身殘疾及學習障礙問題[7]。

#### 一、影響極低體重早產兒神經發展預後之相關因素

妊娠週數愈短、出生體重愈小、嬰兒性別（男性）、多胞胎[8-12]等產前因素及出生1分鐘Apgar score分數[12]、出生5分鐘Apgar score分數[13,14]皆是影響出生後早期神經發展異常重要的相關因素。除此之外，腦部超音波異常、慢性肺部疾病、腦室內出血、腦室周圍白質軟化、視網膜病變、慢性肺支氣管發育不良，也是影響神經發展預後的重要因子[11,12,15-18]。

家庭社會因素部分，單親、未成年母親、父或母教育程度[2,19,20]是影響神經預後的重要因子。父母親的社經地位，尤其是預測認知障礙的重要指標，更是影響就學準備程度最強而有力的重要因素[4,16,17,21]。其風險遠遠超過了慢性肺部疾病、嚴重的腦室內出血、腦室周圍白質軟化症等疾病所造成的影響[12]。

#### 二、極低體重早產兒2歲與5歲神經發展評估

從1992年開始至今，有許多研究皆以貝氏嬰幼兒發展量表第二版作為評量2歲神經發展的工具，以心智發展指數（mental development index, MDI）及動作發展指數（psychomotor development index, PDI）作為發展正常與否的衡量指標[2,15,20,22-25]。MDI評量記憶、問題解決、感覺知覺、手眼協調、模仿、早期語言發展，PDI評量粗、

精細動作發展[26]。

2歲貝氏嬰兒發展量表之心智發展指數（MDI），及動作發展指數（PDI），平均值是100，1個標準差是15。低於平均值1-2個標準差（70-84），其神經發展被定義為輕度發展遲緩，低於平均值兩個標準差（<70）被定義為重度發展遲緩。MDI或PDI>84，被定義為神經發展正常[6,22,24]。

到了5歲，有許多國家皆以魏氏幼兒智力量表測驗修正版（Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised, WPPSI-R）作為評量5歲神經認知發展的工具[6,20,23,24]。以全量表智商（full scale intelligence quotient, FSIQ）評量，內容包括注意力、記憶力、感覺動作、語言和視覺空間功能、統合、組織等。

#### 三、極低體重早產兒2歲與5歲發展預後之比較

早期MDI與之後的認知功能有很強的正相關[26,27]，2012年Munck等人於芬蘭針對一個中心的120位1,500克VLBW的研究中也發現，VLBW 2歲MDI平均101（±16.3），5歲FSIQ 99.3（±17.7），兩者之間的相關性達0.563（ $p<0.001$ ），2歲發展遲緩（MDI低於2個標準差）者，有83%5歲時仍舊發展遲緩，2歲發展正常者，有87%5歲時發展仍維持正常範圍，認知發展隨時間的良好穩定性，並強調矯正年齡2歲的早期評估的價值和臨床意義[27]，2011年Claas等人於荷蘭的研究，發現≤750克超低體重兒矯正年齡2歲時神經發展正常，其3.5歲及5.5歲正常的比率分別為92%及84%[24]。但有一些研究指出，矯正年齡2歲追蹤的神經發展評估與結果，並無法可靠地預測之後兒童時期更高層次的認知、溝通、協調和運動的發展[20,25]。2012年Leversen等人於挪威針對1999-2000年出生≤28週或出生體重≤1,000g的373位超低體重早產兒（體重≤1,000g）的前瞻性研究，2歲時由兒科醫生評估心智和動作發展，5歲時接受WPPSI-R認知功能評估與ABC（Assessment Battery for children）動作功能評估，發現2

歲時沒有心智發展遲緩者，22% 5歲時智商（IQ）<85，在2歲時有心智發展遲緩者，51% 5歲時智商（IQ）<85，認為早期的評估在預測5歲的認知和運動功能的價值有限[20]。Larroque等人2008年於法國，針對1,534位22-32週早產兒神經發展預後所作的研究，發現到了5歲其失能情形仍舊嚴重，182位（12%）有重度智能發展遲緩，503位（32%）有中度智能發展遲緩，其特殊健康照護資源的使用，是足月兒的2-3倍[4]。綜合以上世代研究，不難得知，多數發展遲緩者仍會有進步，但是到了5歲時認知功能障礙的比率仍舊很高，學習困難的風險增加，尤其，2歲發展遲緩且社會經濟條件很差的兒童，有75% 5歲半尚未作好入學準備[25]。因此，許多研究皆作出需要延長後續追蹤時間的建議。甚至建議在5歲之後仍有需要持續被評估[6,8]。

極低體重早產兒是發展遲緩的高危險群，目前國內雖有單獨探討極低體重早產兒2歲神經發展預後之研究，但較缺乏以全國性樣本進一步研究2歲追蹤結果、5歲發展預後兩者間之相關性，故本研究旨在瞭解2歲發展結果對於5歲發展預後是否具有預測性，並進一步探討5歲發展預後的危險因子。

## 材料與方法

### 一、研究對象及資料收集

本研究採回溯性資料庫分析。於2013年1月13日經財團法人馬偕紀念醫院人體實驗委員會（Institutional Review Board）審查通過，編號12MMHIS154。研究資料取自台灣早產兒基金會早產兒追蹤小組所登錄的資料庫，早產兒基金會共聘任八位個案管理師，負責全國北、中、南二十一家合約醫院早產兒追蹤的收案及資料登錄，資料登錄資訊系統建置遺漏值或異常值控管機制，並設有一位專任管理師負責聯繫及統籌資料庫，個案管理師所管轄醫院的通報資料必須每季呈報給該區負責人簽核。除此之外，合約醫院個案管理師必須每年

參與檢討會議，針對異常值、登錄欄位定義、內容作討論及適當修正，讓資料品質可靠。研究以2000年1月1日至2005年12月31日期間出生，七天內入住合約醫院，出生體重 $\leq 1,500$ 公克之極低體重早產兒為對象。排除死亡、未追蹤、失去追蹤、染色體異常、腦性麻痺、失明、耳聾重度失能者，二歲時完成貝氏嬰兒發展評估，且於5歲時完成修正版魏氏幼兒智力量表測驗者納入收案條件，共940人。

### 二、研究工具

研究資料的建立，係由個案管理師訪談家屬並查閱病歷，登錄產科、新生兒及住院期間的疾病、檢查、治療等相關資料，並於出院後電話追蹤聯絡個案於分別於矯正年齡滿6個月、12個月及2歲時由有執照臨床心理師以貝氏嬰兒發展量表第二版，完成心智發展動作評估，並返診接受醫師醫療評估及神經學檢查檢查。直到5歲再次由臨床心理師以魏氏幼兒智力量表，完成心智發展動作評估，並返診接受醫療評估及神經學檢查，每一位個案並定期至眼科及耳鼻喉科門診作聽力及視力追蹤檢查。

### 三、資料分析

將受試者相關之個人資料予以編號識別，以SPSS 18.0套裝軟體統計分析，界定 $p < 0.05$ 為統計上之顯著差異。描述性統計是以次數、百分比、平均值、標準差描述參與2歲及5歲早產兒追蹤之人口學變項。推論性統計，則以chi-square test檢驗是否有顯著差異，並以多元及逐步邏輯式迴歸分析影響5歲發展預後的預測因子。

## 結 果

### 一、極低體重早產兒及父母之基本屬性

有關極低體重早產兒之生理疾病特性（見表一），有54.5%的極低體重早產兒為第一胎，76.2%為單胞胎，男女比率為

表一 極低體重早產兒之生理疾病特性

變項名稱	n	%	變項名稱	n	%
第一胎			早產兒視網膜病變		
是	459 /842	54.5	嚴重	93 /809	11.5
否	383 /842	45.5	無或輕微	716 /809	88.5
妊娠週數	Min : 22 Max : 36 M(SD) : 28.9(2.8)		肺支氣管發育不良		
22-26週	176 /843	20.9	有	439 /808	54.3
27-31週	518 /843	61.4	無	369 /808	45.7
32-36週	149 /843	17.7	慢性肺疾病		
性別	男 : 女 = 1.22 : 1		有	271 /838	32.3
男	466 /840	55.50	無	567 /838	67.7
女	374 /840	44.50	腦部超音波		
出生體重	Min : 484 Max : 1,500 M(SD) : 1,129.9(253.5)		異常	513 /798	64.3
1-1,000克	268 /843	31.8	正常	285 /798	35.7
1,001-1,500克	575 /843	68.2	腦室/周腦室出血		
多胞胎			重度	31 /591	5.2
是	200 /842	23.8	無或輕度	560 /591	94.8
否	642 /842	76.2	腦室周圍白質軟化		
Apgar Score			有	28 /561	5.0
出生1分鐘	Min : 0 Max : 9 M(SD) : 5.2(1.9)		無	533 /561	95.0
<6分	401 /766	52.3			
≥6分	365 /766	47.7			
出生5分鐘	Min : 1 Max : 10 M(SD) : 7.1(1.8)				
<6分	119 /767	15.5			
≥6分	648 /767	84.5			

1.22 : 1。妊娠週數平均28.9 (SD 2.8) 週，出生體重平均1,129.9 (SD 253.5) 公克。出生1分鐘Apgar score平均5.2 (SD 1.9) 分，<6分401位 (52.3%)，出生5分鐘Apgar score平均7.1 (SD 1.8) 分，<6分119位 (15.5%)。在疾病部分以腦部超音波檢查異常之比率最高有513位 (64.3%)，其次為發生肺支氣管發育不良439位 (54.3%)。

由表二可知極低體重早產兒父母親的基本特性，父親平均年齡33.6 (SD 5.4) 歲，母親平均年齡30.8 (SD 4.8) 歲，僅11位 (1.3%) 的母親未婚。父親的職業屬非技能性為323位 (39.8%)，母親職業則有480位 (58.7%) 屬非技能性。學歷在高中 (職) 以下者，父親421位 (52.8%)，母親448位 (55.7%)，父、母親低學歷之比率偏高。社經地位方面，父、母親屬於低社經地位，分別有408位 (48.4%) 及

527位 (62.5%)。

## 二、早產兒生理疾病及父母特性與5歲發展預後之相關性

極低體重早產兒之生理疾病特性與5歲發展預後 (FSIQ) 的卡方檢定結果，見表三。在生理特性方面，除了胎次、性別及是否為多胞胎未達統計顯著差異外，妊娠週數、出生體重、出生1分鐘、5分鐘之Apgar score，皆達統計顯著差異水準。在疾病特性方面，除了腦室周圍白質軟化症未達統計顯著差異水準外，早產兒視網膜病變、慢性肺病、肺支氣管發育不良、腦室超音波異常、腦室/周腦室出血等，與5歲FSIQ之卡方檢定皆達統計顯著差異水準。

家庭因素部分，由表四中得知，極低體重早產兒母親之年齡、父母親的學歷、職業、社經地位，與5歲FSIQ之卡方檢定，皆



表二 極低體重早產兒父母之基本屬性

變項名稱	n	%
母親年齡	Min : 17 Max : 46	
≤25歲	118 /818	14.40
26-35歲	566 /818	69.20
≥36歲	134 /818	16.40
父親年齡	Min : 18 Max : 59	
母親婚姻狀況		
未婚	11 /835	1.30
已婚	824 /835	98.70
母親職業		
非技能性	480 /818	58.70
技能性	338 /818	41.30
父親職業		
非技能性	323 /812	39.80
技能性	489 /812	60.20
母親學歷		
高中（職）以下	448 /805	55.70
大專以上	357 /805	44.30
父親學歷		
高中（職）以下	421 /798	52.80
大專以上	377 /798	47.20
母親社經地位		
低社經	527 /843	62.50
高社經	316 /843	37.50
父親社經地位		
低社經	408 /843	48.40
高社經	435 /843	51.60

註：母親年齡M(SD): 30.8(4.8)、父親年齡M(SD): 33.6(5.4)。

達統計顯著差異水準。

關於極低體重早產兒2歲心智、動作發展及5歲發展預後之分佈及檢定結果，整理於表五。2歲MDI平均89.1 (SD 16.2) 分，PDI平均88.4 (SD 16.8) 分，5歲FSIQ平均90.0 (SD15.7) 分，無論是MDI、PDI或FSIQ，皆較平均值低10分左右。2歲的心智發展評估結果，602位 (64.1%) MDI≥85，有337位 (35.9%) 有心智發展遲緩 (MDI<85) 的情形，超過1/3。到了5歲，有622位 (66.2%) FSIQ≥85，有317位 (33.8%) FSIQ<85，仍舊有1/3極低體重早產兒有發展遲緩的情形。在602位2歲心智發展正常 (MDI≥85) 者當中，有111位 (18.4%) 在

5歲時反而退步，FSIQ落於<85。2歲心智動作發展，無論MDI或PDI與5歲發展結果 (FSIQ) 之檢定，皆達統計上顯著差異。

### 三、5歲發展預後預測因子之多元邏輯斯迴歸分析

當控制極低體重早產兒之家庭社會、生理及疾病等各項因素，以多元邏輯斯迴歸分析5歲發展預後之預測因子，結果見表六。結果發現2歲MDI小於85 (OR=3.97, 95%CI=2.39-6.6) 者，其5歲FSIQ<85的風險較MDI≥85者高。PDI小於85 (OR=2.10, 95%CI=1.25-3.52) 者，其5歲FSIQ<85的風險皆較PDI≥85者高，在統計上達顯著差異水準。

家庭社會因素方面，母親年齡、父親職業屬非技能性、父母親社經地位、學歷較低，其5歲發展遲緩之風險雖然比較高 (OR>1)，但皆未達統計顯著差異水準。

在極低體重早產兒的各項生理因素中，只有出生5分鐘Apgar Score<6分 (OR=3.61, 95%CI=1.89-6.89) 是5歲發展遲緩 (FSIQ<85) 的預測因子，達統計顯著差異水準。

### 四、5歲發展預後之逐步邏輯斯迴歸分析

當控制極低體重早產兒之生理、疾病及家庭社會等各項因素，以逐步邏輯斯迴歸分析。結果由表七中得知，5歲發展遲緩 (FSIQ<85) 最重要的預測因子，依序為2歲的MDI<85 (OR:4.49, 95%CI:2.77-7.27)、出生5分鐘Apgar Score<6分 (OR:3.27, 95%CI:1.87-5.72)、父親低學歷 (OR:2.82, 95%CI:1.71-4.65)、出生體重≤1,000克 (OR:2.12, 95%CI:1.31-3.44)、2歲PDI<85 (OR:1.99, 95%CI:1.22-3.24)、母親低社經地位 (OR:1.75, 95%CI:1.06-2.9)，皆達統計顯著差異水準。

## 討 論

對於極低體重早產兒及家庭主要照顧者而言，5歲的發展預後，攸關後續入學準備及生活適應。依據Roberts等人2011的研

表三 極低體重早產兒生理疾病因素與5歲發展預後之檢定

變項名稱	5歲FSIQ				p
	FSIQ<85		FSIQ≥85		
	n	%	n	%	
第一胎					.531
是	150 /283	53.0	309 /559	55.3	
否	133 /283	47.0	250 /559	44.7	
懷孕週數					< .001
22-26週	89 /284	31.3	87 /559	15.6	
27-31週	160 /284	56.3	358 /559	64.0	
32-36週	35 /284	12.3	114 /559	20.4	
性別					.142
男	167 /283	59.0	299 /557	53.7	
女	116 /283	41.0	258 /557	46.3	
出生體重					< .001
≤1,000克	122 /284	43.0	146 /559	26.1	
1,001-1,500克	162 /284	57.0	413 /559	73.9	
多胞胎					.343
是	73 /284	25.7	127 /558	22.8	
否	211 /284	74.3	431 /558	77.2	
Apgar Score					
出生1分鐘					< .001
<6分	165 /264	62.5	236 /502	47.9	
≥6分	99 /264	37.5	266 /502	52.1	
出生5分鐘					< .001
<6分	65 /265	24.5	54 /502	10.8	
≥6分	200 /265	75.5	448 /502	89.2	
早產兒視網膜病變					.008
嚴重	43 /275	15.6	50 /534	9.4	
無或輕微	232 /275	84.4	484 /534	90.6	
慢性肺病					< .001
有	119 /282	42.2	152 /556	27.3	
無	163 /282	57.8	404 /556	72.7	
肺支氣管發育不良					< .001
有	176 /275	64.0	263 /533	49.3	
無	99 /275	36.0	270 /533	50.7	
腦部超音波					.024
異常	192 /276	69.6	321 /522	61.5	
正常	84 /276	30.4	201 /522	38.5	
腦室/周腦室出血					< .001
重度	21 /219	9.6	10 /372	2.7	
正常或輕度	198 /219	90.4	362 /372	97.3	
腦室周圍白質軟化					.064
有	15 /208	7.2	13 /353	3.7	
無	193 /208	92.8	340 /353	96.3	

註：卡方檢定。

表四 極低體重早產兒家庭社會因素與5歲發展預後之檢定

變項名稱	5歲FSIQ				p
	FSIQ<85		FSIQ≥85		
	n	%	n	%	
母親年齡					< .001
≤25歲	56 /271	20.7	62 /547	11.3	
26-35歲	183 /271	67.5	383 /547	70.0	
≥36歲	32 /271	11.8	102 /547	18.7	
母親婚姻狀況					0.051
未婚	7 /282	2.5	4 /553	0.7	
已婚	275 /282	97.5	549 /553	99.3	
母親職業					< .001
非技能性	196 /275	71.3	284 /543	52.3	
技能性	79 /275	28.7	259 /543	47.7	
父親職業					< .001
非技能性	145 /272	53.3	178 /540	33.0	
技能性	127 /272	46.7	362 /540	67.0	
母親學歷					< .001
高中(職)以下	193 /270	71.5	255 /535	47.7	
大專以上	77 /270	28.5	280 /535	52.3	
父親學歷					< .001
高中(職)以下	184 /265	69.4	237 /533	44.5	
大專以上	81 /265	30.6	296 /533	55.5	
母親社經地位					< .001
低社經	214 /284	75.4	313 /559	56.0	
高社經	70 /284	24.6	246 /559	44.0	
父親社經地位					< .001
低社經	176 /284	62	232 /559	41.5	
高社經	108 /284	38	327 /559	58.5	

註：除母親婚姻狀況以Fisher exact test檢定外，其餘皆以卡方檢定兩組分佈差異。

究，發現極低體重早產兒比足月兒在入學準備度所有面向的平均分數低1/2至1個標準差[21]。從本研究結果得知，5歲FSIQ發展指數（ $90 \pm 15.7$ ），有約1/3的極低體重早產兒低於平均值1個標準差，與2008年Larroque等人於法國發現接近1/3發展遲緩的結果相似[4]。國內2歲追蹤時，若MDI或PDI < 70才會列入發展遲緩通報及後續追蹤，本研究參考2011年Beaino等人及2013年Luttikhuis等人的研究，將MDI或PDI低於平均值1個標準差（< 85）視為發展遲緩的高危險群[16,26]，目的在提早發現高危險群。縱使本研究結果發現，在2歲MDI ≥ 85中有81.6% 5歲時發展也會是正常，然而在602位

2歲MDI ≥ 85者當中，有18.4%（111/602）在5歲時反而退步，FSIQ落於< 85，高於2012年Munuck於芬蘭之研究13%（15/113）[27]，這是一個值得注意但常容易被忽略的問題。這些落後的高危險群未來最有可能面臨入學準備度不足，因此，建議全部的VLBW2歲後仍應納入每年持續追蹤直到5歲，並針對MDI或PDI低於平均值1個標準差的高危險群，能及早轉介提供早期療育或更多特殊資源，以保障這群弱勢早產兒之最佳權益。

除了2歲MDI及PDI是5歲發展預後的重要預測因子外，2008年Forsblad等人及2011年鄒國英、台灣早產兒聯合追蹤小組皆提

表五 極低體重早產兒2歲追蹤結果與5歲發展預後之分佈及檢定

變項名稱	n(%)	5歲發展預後			p
		FSIQ < 70	70 ≤ FSIQ < 85	FSIQ ≥ 85	
		n(%)	n(%)	n(%)	
2歲MDI程度	M (SD): 89.1(16.2)		M (SD): 90.0(15.7)		<.001
<70	94 (10.0)	51 (54.3)	30 (31.9)	13 (13.8)	
70-84	243 (25.9)	27 (11.1)	98 (40.3)	118 (48.6)	
≥85	602 (64.1)	9 (1.5)	102 (16.9)	491 (81.6)	
總計	939	87 (9.3)	230 (24.5)	622 (66.2)	
2歲PDI程度	M (SD): 88.4(16.8)				<.001
<70	144 (15.3)	44 (30.6)	44 (30.6)	56 (38.9)	
70-84	196 (20.9)	26 (13.3)	56 (28.6)	114 (58.2)	
≥85	600 (63.8)	17 (2.8)	130 (21.7)	453 (75.5)	
總計	940	87 (9.3)	230 (24.5)	623 (66.3)	

註：1. MDI-Mental Developmental Index，貝氏嬰幼兒發展量表的心智發展指數；

PDI-Psychomotor Developmental Index，貝氏嬰幼兒發展量表的動作發展指數。MDI、PDI平均值100分，≥85分為正常；低於平均值1-2個標準差(70-84分)為輕度發展遲緩；低於平均值2個標準差(<70分)為重度發展遲緩。

2. FSIQ-Full Scale Intelligence Quotient，魏氏幼兒智力量表的全量表智商，平均值100分，≥85分為正常；低於平均值1-2個標準差(70-84分)為輕度發展遲緩；低於平均值2個標準差(<70分)為發展遲緩。

3. 卡方檢定

表六 極低體重早產兒5歲發展預後預測因子之多元邏輯斯迴歸分析

項目	OR <sup>a</sup>	95%CI		p	項目	OR <sup>a</sup>	95%CI		p
		下界	上界				下界	上界	
2歲MDI					出生體重				
<85	3.97***	2.39	6.60	<.001	≤1000克	1.26	0.64	2.46	.501
2歲PDI					妊娠週數				
<85	2.10**	1.25	3.52	.005	27-31週	1.03	0.48	2.20	.946
母親年齡					22-26週	1.38	0.48	3.99	.547
26-35歲	1.89	0.93	3.84	.077	Apgar Score 1分鐘				
≤25歲	2.29	0.95	5.52	.064	<6分	1.22	0.71	2.11	.477
母親職業					Apgar Score 5分鐘				
非技能性	0.98	0.48	2.00	.962	<6分	3.61*	1.89	6.89	<.001
父親職業					早產兒視網膜病變				
非技能性	1.32	0.79	2.23	.289	嚴重	1.38	0.66	2.87	.389
母親學歷					慢性肺病				
高中(職)以下	1.41	0.76	2.62	.273	有	1.30	0.68	2.48	.425
父親學歷					肺支氣管發育不良				
高中(職)以下	1.92	0.99	3.73	.054	有	1.97	0.54	1.03	.933
母親社經地位					腦部超音波				
低社經	1.37	0.63	2.97	.432	異常	0.71	0.42	1.21	.210
父親社經地位					腦室/周腦室出血				
低社經	1.45	0.76	2.80	.263	重度	1.71	0.62	4.71	.303

註：1. 參考組：MDI ≥ 85、PDI ≥ 85、FSIQ ≥ 85、母親年齡 ≥ 36歲、父母職業技能性、父母學歷大專以上、父母高社經地位、體重1001-1500公克、妊娠週數32-36週、出生1分、5分鐘Apgar Score ≥ 6分、無或輕微早產兒視網膜病變、無慢性肺疾病、無肺支氣管發育不良、腦部超音波正常、無或輕度腦室/周腦室出血、無腦室周圍白質軟化症。

2. OR<sup>a</sup>為控制極低體重兒之生理、疾病及家庭社會因素後之風險。

Cox & Snell R<sup>2</sup>=0.295, Nagelkerke R<sup>2</sup>=0.402

3. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001



表七 極低體重早產兒5歲發展預後預測因子之逐步邏輯斯迴歸分析

項目	5歲發展預後			p
	OR <sup>a</sup>	95%CI		
		下界	上界	
2歲MDI				
≥85（參考組）				
<85	4.49 <sup>***</sup>	2.77	7.27	<.001
Apgar Score				
出生5分鐘				
≥6分（參考組）				
<6分	3.27 <sup>***</sup>	1.87	5.72	<.001
父親學歷				
大專以上（參考組）				
高中（職）以下	2.82 <sup>***</sup>	1.71	4.65	<.001
出生體重				
1,001-1,500克（參考組）				
≤1,000克	2.12 <sup>**</sup>	1.31	3.44	.002
2歲PDI				
≥85（參考組）				
<85	1.99 <sup>**</sup>	1.22	3.24	.006
母親社經地位				
高社經（參考組）				
低社經	1.75 <sup>*</sup>	1.06	2.9	.030

註：1. 5歲發展預後的參考組：FSIQ≥85。

2. OR<sup>a</sup>為控制極低體重兒之生理、疾病及家庭社會因素後之風險；Cox & Snell  $R^2 = 0.271$ , Nagelkerke  $R^2 = 0.371$ 。

3. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

出出生5分鐘Apgar score是影響短期神經預後的重要預測因子[10,13]。本研究無論於多元邏輯斯迴歸或逐步邏輯斯迴歸分析中，皆發現出生5分鐘Apgar score小於6分是影響5歲預後的重要因子。此發現應證了出生即刻照護的重要性，對於如何增進產程的照護品質，預防產後合併症的發生，實有賴臨床第一線醫護人員共同努力。其次，有關早期疾病因素對5歲長期神經發展的影響，2011年鄒國英、台灣早產兒聯合追蹤小組，以及Stoinska與Gadzinowski的研究中分別指出慢性肺部疾病、重度腦室內出血、腦室旁白質軟化是影響2歲神經發展異常最相關的危險因子[13,15]。然而，本研究發現父親低學歷及低社經地位，對於5歲發展預後的影響，遠超過極低體重早產兒本身的生理及疾病因素。相較於2012年Munck等人於芬蘭的研究

對象，其父母的教育及社經地位較高，無論VLBW 2歲MDI平均101 (±16.3)，5歲FSIQ 99.3 (±17.7)，皆明顯比本研究族群高約10分[27]。這與其他研究發現父母教育程度[19,20]及父母社經地位[4,16,17,21]是預測認知障礙的重要指標的發現不謀而合，其風險遠遠超過了慢性肺部疾病、嚴重腦室內出血、腦室周圍白質軟化症……等疾病所造成的影響[12]。因此，早期許多疾病因素對於5歲長期發展預後的影響而言，已經不是最重要的影響因素。然而，針對低學歷、低社經地位的高風險家庭，早期提供追蹤及資源的必要性，相對重要。

本研究為回溯性研究，研究對象涵蓋全國21家參與早產兒基金會聯合追蹤小組的合約醫院，約佔全國極低體重早產兒人數的60-70%。本研究係採用全國資料，樣本數

大，相較其他個案數較少，或以單一中心（醫療機構）作為研究對象者，較具有代表性及外推性。且研究資料係經國內資深新生兒科醫師及早產兒基金會追蹤小組共同作校正及交叉比對。加上，收案期間每家參與早產兒追蹤計畫的醫院，皆一致採用貝氏嬰幼兒發展量表第二版及魏氏幼兒智力量表測驗修正版作為2歲及5歲評量心智動作發展的工具，二者皆為國內外研究廣為使用且信、效度高之評量工具，施測者皆為各醫院極具經驗臨床心理師，評估人員必須擁有專業執照，並至少具有五年臨床工作經驗，可信度頗高。唯其中少數醫院的臨床心理師偶有異動，雖有一致性交接規定流程，但仍可能存在些許誤差，導致信度上差異，是為本研究限制之一。

本研究回溯中發現，極低出生體重早產兒於2歲時參與追蹤的人數有3,301人，其中部份因臨床表現較佳、保險給付限制或不符合追蹤條件、居住地異動、追蹤時間間隔過久、期間父母親職業、社經條件亦可能有異動等因素，至5歲時實際完成心智評估者僅有940人。因此也成為本研究另一限制。

## 致 謝

本文能順利完成，要特別感謝全國21家早產兒基金會合約醫院致力於資料庫的建立，以及早產兒基金會追蹤小組對於資料的彙整及校正，本研究方得以完成。

## 參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署：103年出生通報年報統計表。http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/healthtopic/TopicArticle.aspx?No=201508170001&parentid=201109200006。引用2016/07/20。Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Statistics of birth reporting system 2014. Available at: http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/healthtopic/TopicArticle.aspx?No=201508170001&parentid=201109200006. Accessed July 20, 2016. [In Chinese]
2. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;**56**:631-46. doi:10.1016/j.pcl.2009.03.005.
3. 鄒國英、台灣早產兒聯合追蹤小組：台灣地區極低出生體重早產兒罹病及存活率一十年之變化。財團法人早產兒基金會主編：台灣極低出生體重早產兒十年期間的早期預後—2011成果報告。台北：財團法人早產兒基金會，2011；5-24。Tsou KI, Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. The morbidity and survival of very-low-birth-weight in Taiwan - changes in 10 years. In: Premature Baby Foundation of Taiwan ed. The Early Prognosis of Very-Low-Birth-Weight Infants in Taiwan During 10 Years Period - 2011 Results Report. Taipei, Taiwan: Premature Baby Foundation of Taiwan, 2011; 5-24. [In Chinese]
4. Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;**371**:813-20. doi:10.1016/S0140-6736(08)60380-3.
5. Arpino C, Compagnone E, Montanaro ML, et al. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Childs Nerv Syst* 2010;**26**:1139-49. doi:10.1007/s00381-010-1125-y.
6. Synnes AR, Anson S, Arkesteijn A, et al. School entry age outcomes for infants with birth weight  $\leq$  800 grams. *J Pediatr* 2010;**157**:989-94.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.06.016.
7. WHO. Media centre. Fact sheets. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/. Accessed July 20, 2016.
8. Mikkola K, Ritari N, Tømmiska V, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics* 2005;**116**:1391-400. doi:10.1542/peds.2005-0171.
9. Tamaru S, Kikuchi A, Takagi K, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Hum Dev* 2011;**87**:55-9. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.10.004.
10. Forsblad K, Kallfn K, Marsal K, Hellstrom-Westas L. Short-term outcome predictors in infants born at 23-24 gestational weeks. *Acta Paediatr* 2008;**97**:551-6. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00737.x.
11. 羅麗君：極低出生體重早產兒的發展與神經預後之探討。台中：亞洲大學健康產業管理學系碩士論文，2009。Luo LJ. The exploration of development and

- neurological prognosis in very low birth weight premature infants [Dissertation]. Taichung: Department of Healthcare Administrations, Asia University, 2009. [In Chinese: English abstract]
12. Patrianakos-Hoobler AI, Msall ME, Marks JD, Huo D, Schreiber MD. Risk factors affecting school readiness in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2009;**124**:258-67. doi:10.1542/peds.2008-1771.
  13. 鄒國英、台灣早產兒聯合追蹤小組：台灣地區極低出生體重早產兒之神經動作發展預後一十年之變化。財團法人早產兒基金會主編：台灣極低出生體重早產兒十年期間的早期預後—2011成果報告。台北：財團法人早產兒基金會，2011；72-90。  
Tsou KI, Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. The neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight in Taiwan - changes in 10 years. In: Premature Baby Foundation of Taiwan ed. The Early Prognosis of Very-Low-Birth-Weight Infants in Taiwan During 10 Years Period - 2011 Results Report. Taipei, Taiwan: Premature Baby Foundation of Taiwan, 2011; 72-90. [In Chinese]
  14. Forsblad K, Kallfn K, Marsal K, Hellstrom-Westas L. Short-term outcome predictors in infants born at 23-24 gestational weeks. *Acta Paediatr* 2008;**97**:551-6. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00737.x.
  15. Stoinska B, Gadzinowski J. Neurological and developmental disabilities in ELBW and VLBW: follow-up at 2 years of age. *J Perinatol* 2011;**31**:137-42. doi:10.1038/jp.2010.75.
  16. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr* 2011;**100**:370-8. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.02064.x.
  17. Orchinik LJ, Taylor HG, Espy K A, et al. Cognitive outcomes for extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;**17**:1067-79. doi:10.1017/S135561771100107X.
  18. 陳倩儀、周弘傑、曹伯年、謝武勳、台灣早產兒聯合追蹤小組：極低體重早產兒罹患慢性肺疾病之神經發展預後。財團法人早產兒基金會主編：台灣極低出生體重早產兒十年期間的早期預後—2011成果報告。台北：財團法人早產兒基金會，2011；121-35。  
Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS, Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight infants with chronic lung disease. In: Premature Baby Foundation of Taiwan ed. The Early Prognosis of Very-Low-Birth-Weight Infants in Taiwan During 10 Years Period - 2011 Results Report. Taipei, Taiwan: Premature Baby Foundation of Taiwan, 2011; 121-35. [In Chinese]
  19. Deforge H, Andre M, Hascoet JM, Fresson J, Toniolo AM. Impact of very preterm birth on visuospatial processes at 5 years of age. *Arch Paediatr* 2009;**16**:227-34. doi:10.1016/j.arcped.2008.12.012.
  20. Leversen KT, Sommerfelt K, Elgen IB, et al. Prediction of outcome at 5 years from assessments at 2 years among extremely preterm children: a Norwegian national cohort study. *Acta Paediatr* 2012;**101**:264-70. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02504.x.
  21. Roberts G, Lim J, Doyle LW, Anderson P. High rates of school readiness difficulties at 5 years of age in very preterm infants compared with term controls. *J Dev Behav Paediatr* 2011;**32**:117-24. doi:10.1097/DBP.0b013e318206d5c9.
  22. Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2011;**127**:62-70. doi:10.1542/peds.2010-1150.
  23. Romeo DM, Guzzardi S, Ricci D, et al. Longitudinal cognitive assessment in healthy late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;**16**:243-7. doi:10.1016/j.ejpn.2011.07.012.
  24. Claas MJ, de Vries LS, Bruinse HW, et al. Neurodevelopmental outcome over time of preterm born children  $\leq 750$  g at birth. *Early Hum Dev* 2011;**87**:183-91. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.12.002.
  25. Patrianakos-Hoobler AI, Msall ME, Huo D, Marks JD, Plesha-Troyke S, Schreiber MD. Predicting school readiness from neurodevelopmental assessments at age 2 years after respiratory distress syndrome in infants born preterm. *Dev Med Child Neurol* 2010;**52**:379-85. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03343.x.
  26. Luttikhuis dos Santos ES, de Kieviet JF, Konigs M, van Elburg RM, Oosterlaan J. Predictive value of the Bayley scales of infant development on development of very preterm/very low birth weight children: a meta-analysis. *Early Hum Dev* 2013;**89**:487-96. doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.03.008.
  27. Munck P, Niemi P, Lapinleimu H, Lehtonen L, Haataja L, PIPARI Study Group. Stability of cognitive outcome from 2 to 5 years of age in very low birth weight children. *Pediatrics* 2012;**129**:503-08. doi:10.1542/peds.2011-1566.

## Predicting 5-year developmental outcomes in very low birth weight preterm infants based on the 2-year follow-up evaluation

YING-CHEN CHANG<sup>1,2</sup>, MING-JIUAN WU<sup>3</sup>, CHIANG-HSING YANG<sup>4</sup>, WAI-TIM JIM<sup>5,6,7,8,\*</sup>

**Objectives:** Preterm infants with a birth weight  $\leq 1,500$  gm (very low birth weight [VLBW]) are a high-risk group for developmental delay. The purpose of this study was to determine the predictors of 5-year developmental outcomes in VLBW preterm infants based on the 2-year follow-up evaluation. **Methods:** All VLBW preterm infants were retrospectively recruited in this study between 2001 and 2005 using a large population-based cohort of VLBW infants from 21 neonatology departments registered in the database of the Premature Baby Foundation of Taiwan. Data, including condition at birth, socioeconomic status, educational level, family background, and neonatal morbidities, were collected. The mental development index (MDI) and psychomotor development index (PDI) were determined according to the second edition of the Bayley Scales of Infant Development (BSID-II) at 2 years of age. Also, the full scale intelligence quotient (FSIQ) was determined according to the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R) at 5 years of age. Multiple logistic regression was used to identify the predictors of 5-year outcomes. **Results:** Among 940 VLBW preterm infants, 111 (11.8%) had normal development (MDI  $> 85$ ) at 2 years of age, but developmental delay (FSIQ  $< 85$ ) at 5 years of age. A MDI  $< 85$ , PDI  $< 85$ , APGAR score  $< 6$  at 5 min, birth weight  $\leq 1,000$  g, father with a low education level, or a mother with a low socioeconomic status were significant predictors of developmental outcomes at 5 years of age. **Conclusions:** VLBW preterm infants may have normal development at 2 years of age; however, VLBW preterm infants are also a high-risk group for developmental delay at 5 years of age. Thus, all VLBW infants should be followed until 5 years of age. Early intervention for developmental delay children is necessary. (*Taiwan J Public Health*. 2017;**36**(1):32-43)

**Key Words:** *preterm infants, very low birth weight, follow up, neurodevelopmental outcomes, risk factors*

<sup>1</sup> Neonatal Intensive Care Unit, MacKay Children's Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

<sup>2</sup> Department of Nursing, Mackay Medical College, New Taipei City, Taiwan, R.O.C.

<sup>3</sup> Department of Business and Management, Ming Chi University of Technology, New Taipei City, Taiwan, R.O.C.

<sup>4</sup> Department of Health Care Management, National Taipei University of Nursing and Health Sciences, Taipei, Taiwan, R.O.C.

<sup>5</sup> Division of Neonatology, Department of Pediatrics, MacKay Children's Hospital, No.92, Sec. 2, Zhongshan N. Rd., Zhongshan Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

<sup>6</sup> Department of Medicine, Mackay Medical College, New Taipei City, Taiwan, R.O.C.

<sup>7</sup> Department of Early Childhood Care and Education, Mackay Junior College of Medicine, Nursing and Management, Taipei, Taiwan, R.O.C.

<sup>8</sup> Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group, Premature Baby Foundation of Taiwan, Taipei, Taiwan, R.O.C.

\* Correspondence author. E-mail: waitim@mmh.org.tw

Received: Aug 23, 2016 Accepted: Dec 16, 2016

DOI:10.6288/TJPH201736105084