

数次の重篤な呼吸不全を経過して 救命された極小未熟児の一例

堺 武男, 阿部 淳一郎, 佐藤 弘房
渡辺 修一, 加藤 義明

はじめに

東北地方は日本でも有数の、新生児医療における後進地域であり、当院に於ても小児病棟の片隔に一室を設け、細々と新生児医療を続けている現状である。

1981年の当科新生児室入院数は59例であり、そのうち院内発生30例、院外発生29例であった。当院産科出産数は925例(死産を除く)で、そのうち出産体重2499g以下のLBWは65例であり7%を占める。院内的には、総出産数の3.2%、LBWの46%が当科入院となり、他は産科新生児室管理となっている。体重1500g以下の極小未熟児は6例であったが、在胎24週580gの超未熟児を除いては全例生存している。(表1)今回、そのうちでの一症例を報告する。即ち、在胎28週、体重1400gと比較的大きな児(AFD)でありながら、退院までに前後4回のRespirator Careをうけ、一時はEEGの平低化を示しながらも奇跡的に回復し、正常発育を示した貴重な1例である。

同時に本症例を通じ、本院の新生児医療について若干の考察を加える。

症例

患児はY.W.君、男児、1981年10月3日生である。

家族歴: 両親に特記すべき既往歴は無く、2才9ヶ月の健康な兄がいる。

妊娠歴: 1経1産、今回は某産院にて出産予定であったが、在胎28週にて出血、腹満強度となり、当院産科へ緊急入院となった。入院翌日陣痛開始、出血も強度となり、胎盤早期剥離の疑いにて帝王切開となった。

1981年10月3日18:01胎児娩出、在胎28週、出産体重1400g、Apgar 9、諸処置後直ちに当科

表1. 1981年当科新生児入院内容

Birth Weight	In Born	Out Born	Total
~1,000 g		1 (1)	1 (1)
~1,500 g	4	1	5
~2,000 g	14 (3)	2 (1)	16 (4)
~2,500 g	5 (1)	5	10 (1)
2,500 g~	7 (1)	20 (1)	27 (2)
Total	30 (5)	29 (3)	59 (8)

()は死亡数



写真1.

新生児室へ収容された。

入院時所見 体温 35.2℃ と低体温, 脈拍 152, 呼吸数 29, 体動活発。O₂ 投与にて状態観察していたが, 次第に全身チアノーゼ著明となり, 陥没呼吸強度, 伸吟著明, Retraction score 8 点, 呼吸数増加傾向あり臨床的に RDS と診断, 胸部レ線写真にて松村の III 型¹⁾ と判断した。(写真 1)

FiO₂=0.5 にて TcPO₂ は 11 torr と極めて低値, Blood-Gas は人工換気開始ギリギリの線であり, とりあえず Nasal-CPAP 開始したところ Blood-Gas の著明な改善を得られ(表 2; 19:00 → 23:00 参照) これに調整することとした。

入院時検査所見 表 2 に示す通りである。

貧血無く, 白血球増加は出生時の好中球増多によると考えられ, 感染は認めない。高血糖は 10% グルコース補液開始後の採血の為と思われる。低 Ca 血症その他は補液にて調整されている。Blood-Gas は出生 2 時間目よりの Nasal-CPAP 装着により著明な改善を示している。

入院後の経過 日令 4, RDS は改善を示し, FiO₂=0.21 CPAP 圧 3 cm H₂O となり離脱をはかるも無呼吸発作頻発し, CPAP 再装着。ところがこの日の深夜より Hyperdynamic Precordium を認め, Bounding Pulse あり聴診上収縮期

心雑音を認め, RDS 回復期に伴う PDA の合併と診断した。本症の合併は RDS の予後を極めて不良なものとする。直ちに禁乳, 輸液制限 (110 ml/kg.day → 70 ml/kg.day) とし, 更に TcPO₂ を 80~100 torr と高目に維持し, 無呼吸発作に備えて保育器内温度を, 体温 36.0℃ に維持しうる様に低目に設定²⁾, 利尿剤投与と同時に, RDS-PDA に最も効果ある Indomethacine 0.2 mg/kg の胃内注入を行なった。幸いにもこれらの処置が効を奏し, 12 時間後には心雑音の消失を認め PDA 閉鎖を臨床的に認めることが出来, 日令 5, Nasal-CPAP より離脱, 第一の危機は乗り切れた。ここまでは Indomethacine が奏効した RDS with PDA の通常の経過と考えられた。

日令 2-8 までに黄疸強く光線療法を計 72 時間施行。

日令 14, 体重 1100 g, 最小体重, -22%。体重増加良くない, 補液その他カロリー的には充分である。

日令 21, 眼科検診, 未熟児網膜症は無く, 定期検診とする。

この期間は, 経管栄養後の腹満が著しく, 量的にはそれ程多くない為, 輸注ポンプにて時間をかけて授乳していた。ところが日令 21, その輸注ボ

表 2. 入院時検査所見

RBC	556×10 ⁴	CRP	(-)		
Hb	20.6	APR	(0)		
Ht	57.0				
WBC	19,100:	Myelo	1	Na	132
		Band	12	K	6.6
		Poly	40	Cl	105
		Mo	11	Ca	6.9
		Ly	36	BUN	25
I/T ratio	=0.23				
Platelet	17.0×10 ⁴	B-Sugar	120		
Blood-Gas analysis (40℃ Warming heal cut)					
	19:00		23:00		Nextday 9:00
pH	7.148	pH	7.224	pH	7.249
PO ₂	20	PO ₂	45.4	PO ₂	92.8
O ₂ Sat.	17.6	O ₂ Sat.	72.0	O ₂ Sat.	94.5
PCO ₂	69.5	PCO ₂	53.2	PCO ₂	35.0
BE	-17.6	BE	-6.8	BE	-11.6

ンプの設定不良にて、20分で入るべき15mlの母乳が急速に児に入ることとなり、胸廓を圧迫、無呼吸、心停止の状態となった。直ちに蘇生するも自発呼吸認めず Respirator に接続、12時間後には呼吸状態回復を認めた。

日令 25, 挿管後 96 時間にて抜管。

日令 32, 体重 1400 g と出生体重に戻る。

日令 44, 貧血の軽度の進行を認めるも、未熟児早期貧血として経過観察。

日令 46, I/T ratio = 0.62³⁾, 血小板 9.6×10^4 。感染ありと判断し AB-PC 200 mg/kg/day 投与開始。

日令 47, 突然の無呼吸, チアノーゼあり, Bagging にて回復したものの, これ以降 not doing well となる。体重増加は良好。

日令 53, I/T ratio の高値は続いており, 要注意の状態ではあったが再度無呼吸, 徐脈となり人工換気開始。検査所見からは感染が強度であることを示しており, CSF 所見は髄膜炎を示しているが, CSF の LDH IV, V は一貫して低値であり, 疑問点を残した(表 3)。いずれにせよ AB-PC 400

mg/kg/day, GM 6 mg/kg/day の強力な抗生物質療法を開始した。

日令 66, 12 日間の人工換気後, やっと抜管に成功。

日令 72, I/T ratio, CSF 所見正常化。この日, 経口哺乳開始, 患児は初めて胃チューブを経ずに自分の口から母乳を飲むことができた。

このまま状態の改善が見られると思われたが, 日令 74, 今度は全身の浮腫と陰のう水腫が認められ, 利尿剤, アルブミン製剤などで経過を見ていた。

日令 78, 乏尿, 体重増加著明 (100 g/day), 肝腫大 (3 横指) となり水制限と利尿剤の増量を行なう。

日令 79, 痙攣重積状態となる。その後呼吸停止をきたし人工換気施行。その日に行なった Bagging しながらの CT では頭蓋内出血は認められず, 脳浮腫像であった。胸部レ線では肺浮腫像を呈しており(写真 2)何らかの原因で全身浮腫を呈したと考えられ, 状態は極めて重篤であった。Digitalis, 塩酸 Dopamine, 10% Glycelol, Frusemide にて循環の改善と浮腫の軽減をはかり, 同時に脳保護と痙攣防止の目的から Pentobarbital を使用 (5 mg/kg を 10 分間で静注, 次いで 3 mg/

表 3.

• RBC	355 × 10 ⁴	• Na	140
Hb	10.6	K	3.2
Ht	32.8	Cl	95
WBC	24,200	Ca	8.1
Band	27	BUN	18
Poly	22		
Ly	45		
Plat.	3.8 × 10 ⁴	• CRP	1 (+)*
I/T ration	= 0.56		* 5(+) 2 days after
• CSF findings		Protein fraction	
Prot	320	pre alb	0
C.C	540	Alb	73.7%
N: = 7:3		α ₁ -G	6.6
Sugar	2	α ₂ -G	4.6
LDH	113	β-G	7.5
I	28.4%	γ-G	7.4
II	32.1	α ₁ + α ₂	11.2
III	22.6	α ₁ /α ₂	1.4
IV	10.8		
V	5.9		

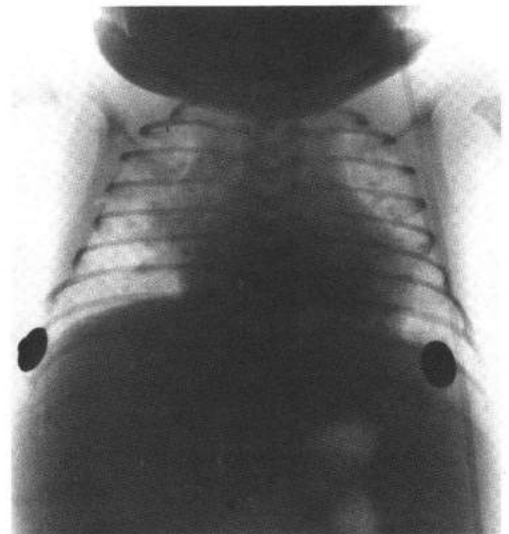


写真 2.

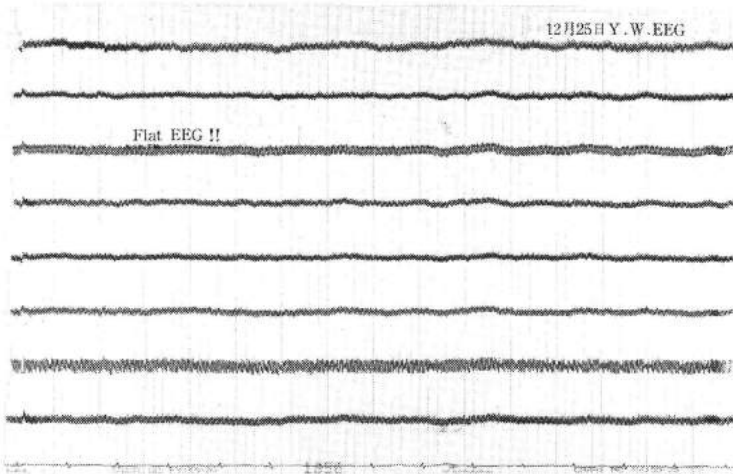


図1. 日令83平低下した脳波（基線線の揺れは他のモニターによるArtifactと考えられる）

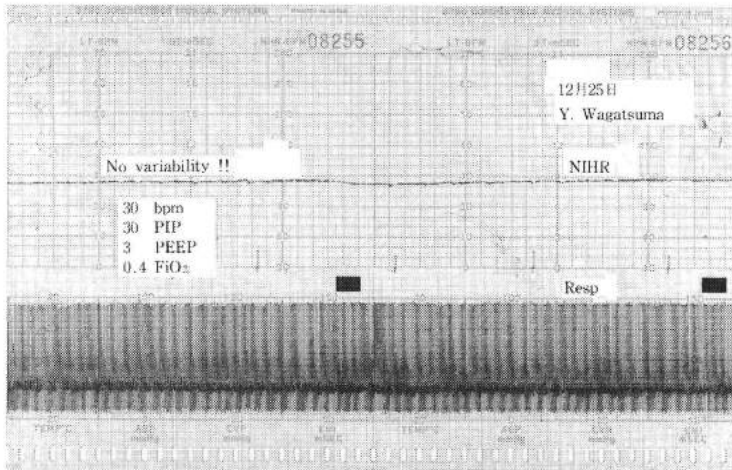


図2. 日令83, 上段がNIHR, 全く直線的である。下段は呼吸曲線である人工換気により規則的で自発呼吸の無い事を目的に示している。

kg/hにて点滴静注), これにより痙攣は直ちに消失した。

日令81, やっと利尿が付き, 浮腫の軽減を認め, Pentbanbitalは96時間にて中止した。

ところが, この間にEEGの平低下を見(図1) NIHRはno variabilityの状態となり(図2), 臨床的にも対光反射, 痛覚の消失を認め脳死の状態であり, 状態が回復したとしても頻発した痙攣による後障害は必発と考えられ, 3ヶ月間の患児の頑張りも水泡に帰すかと思われた。

ところが, その後驚くべき現象が現われた。

日令86, 自発呼吸を認める。

日令87, 体動あり, 対光反射・痛覚反射を認める。

日令89, 正常児と変わらぬ豊かな表情を示す。

日令96, 今回の挿管より17日ぶりに抜管, 呼吸状態は良い。

日令97, NIHRによりやくVariabilityを認める(図3)

日令100, EEGの正常化を認める。

日令108, 患児は初めて保育器の外に出る。同時に出生2時間目より, 細い手足に一日の休みも無く

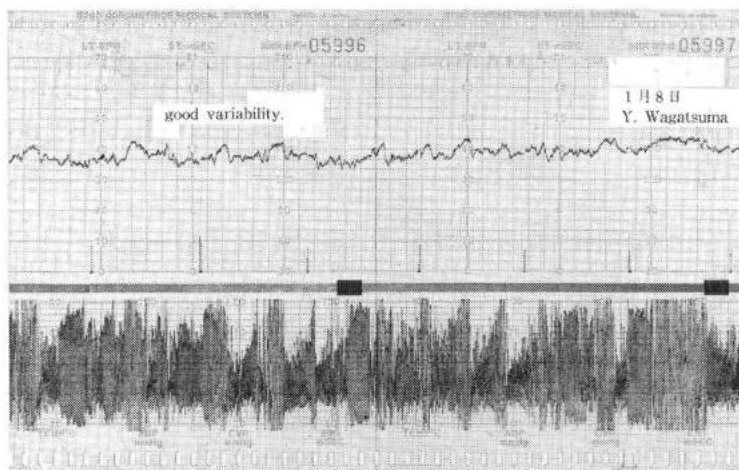


図3. 基線の振れが目立ち始め、好転を示している。下段の呼吸曲線も、旺盛な自発呼吸を示している。

続けられた補液を109日目にて中止しえた。体重2860g。

日令120, 定頻を認める, 正常と変わらない。その後, 貧血, 血小板減少などの改善を認め, 日令130, 退院となった, 体重3850g。

ところが退院2日後の日令132, 風邪症状あり, 日令133, 呼吸困難, チアノーゼあり再入院。幸い, O₂ テント収容にて改善した。胸部レ線ではリンパ管等への水分の残存を示唆しており, BPDと考えられた。

その後酸素などは必要では無く, 脳波その他に異常は認めず, 正常児と全く変わらず退院となっている。

考 案

本症例は, 通常では仲々乗り切れない危機を何度か乗り越え, その生命力によって Intact survival として元気に発育しえた貴重な1例である。

患児にとって第1の問題はPDAであったが幸いに内科的治療が効を奏し, 特に Indomethacine が著効し短期間で乗り切ることが出来た。

2回目の呼吸不全は急速なミルクの注入による胸腔への圧迫によると思われ, たかだか15mlのミルクであっても, この時期の1回換気量が計算上10mlであることなどを考えれば致命的になりうるので嚴重な注意を要する。

3回目の危機は, Sepsis としても髄膜炎としても, 強度の感染症によることは間違いなく, 強力な抗生物質療法と嚴重な呼吸管理とで克服しえた。当院新生児の置かれている状態を見れば, 全ての児が常に感染の危険に曝されていると考えてよく, このことは, 構造的な問題として考え直すべきであろう。

最後の全身浮腫については, その原因は不明であると言わざるを得ないが, 状態としてARFが起こされる状態にあったとは考えにくく, 勿論DICも起きてはいない。いずれにせよこの状態からの奇跡的な改善は, 積極的な薬物治療が効を奏したと考えられ, 特に脳保護が問題になるときは, 積極的な呼吸管理に基づき Pentobarbital の使用は有効であると考えられた。

以下本症例を通じ, 特にPDAとNIHRについて若干考察する。

1) RDSとPDA

LBWにとってPDAは, 予後を左右する重要な問題であり, このPDAの発生は, 低体重児である程, また在胎週の短い程高い。

Kitterman⁴⁾は, PDAは1750g以下の15.3%に認められると報告しており, Siassi⁵⁾は, ① 体重別では2500g以下の21%, 2000g-750gでは36%にあり, ② 在胎週では34-36週の21%, 31-33週の44%, 30週以下では実に77%にPDA

を見るという。①と②とではAFDに43%、LFDに18%でAFDに多い。③ RDSの児には65%に合併する。即ち在胎週の短い程、RDSである程PDAが多いということになる。

これは、未熟児の肺の未熟性と(RDSなど)、肺血管の未熟性とがほぼ平行することによるものであり(特に肺中小動脈の中膜筋層)、特にRDSに於ては高度の低酸素症が存在し、肺血管抵抗が強く、動脈管は開存したまま右⇄左のシャントが混在している。出生後72時間を経てRDSの回復する時期には、PaO₂の上昇に伴ない、肺血管抵抗が急速に低下し、これに体血圧の上昇と肺中小動脈の低い肺血管抵抗が相まって、重篤な左→右シャントを生じる。更に未熟児の左心機能は低く(低いコンプライアンスと心筋の低い収縮性)、直ちに左心不全に陥りやすい。

この未熟性に伴うPDAは通常のCHDのPDAとは性格も発生条件も異なることより、DCDAと呼ぶべきであるとの意見もある⁶⁾。

一方、このPDAは、上記の未熟児の生理的条件のみではなく、未熟児への治療に伴なって発生することも知られている。Stevenson⁷⁾の報告は衝撃的であり、未熟児への過剰補液の群に有意にPDAが多いことを示しており、PDA群189±34.1 ml/kg/day、非PDA群144 ml±26.2 ml/kg/dayで、日令5までは、144 ml/kg/dayが限界値であろう。Krovetz⁸⁾は、過剰補液がプロスタグランディンの合成を促がし、低酸素症を誘発し、動脈管の平滑筋の緊張に影響を与えるためだと推測している。

また、動脈管の閉鎖はPaO₂依存性であり、患児を低酸素状態に曝す様な条件では、動脈管は開存したままとなる。

本症の診断は比較的簡単であり、日令3頃からの収縮期雑音、Bounding pulse, Hyperdynamic precordium, レ線上の心拡大等を認め、他のCHDが否定しえれば十分であり、心エコーにてLA/AO比の増大を認めれば確定的である。

治療は、① 低酸素症の改善、② 禁乳(壊死性腸炎予防)③ 水制限、④ 利尿剤、強心剤の使用であり、うまくいけば24-48時間で閉鎖してくれ

る。また本症へのDigitalisの使用については異論もある様である⁹⁾。

Friedman¹⁰⁾、Heymann¹¹⁾らは、1976年、Indomethacineの抗プロスタグランディン作用が動脈管の閉鎖に効果的であることを示し、上記の治療に抵抗する例についてそれ以降広く使用されている。即ちIndomethacine 0.2 mg/kgを経口投与し、閉鎖が認められない時は12-24時間毎に計0.6 mg/kgまで使用しうる、というものである。それ以上の投与は児の状態を危険にするだけであり、無効となれば速かに外科的閉鎖に踏み切るべきである。

また、本剤は、出血傾向、黄疸の増強、腎不全をもたらしやすく、次の条件があてはまる時は投与してはならない¹²⁾。即ち

- ① 壊死性腸炎の児
- ② 消化管出血、又は他の部位からの出血
- ③ 間接ビリルビン>10 mg/dl
- ④ 血清クレアチニン>1.2 mg/dl 又は BUN>25 mg/dl

が禁忌条件であり、これらの例は速やかに外科的結紮を行なうべきである。

我々の経験では本症例をはじめ、ほとんどが1~2回の投与で閉鎖しており効果的であったが、重篤な無呼吸発作を繰り返した1例に壊死性腸炎を惹起しており、やはり安易に用いるべき薬ではない。

本症の外科的閉鎖は、東北地方に於ては秋田大学を除いては全く行なわれておらず、内科的に閉鎖しえない時はどうしようもなく患児が悪化するのを見ているだけという状況にあることも附記しておく。総体的な新生児医療の遅れである。

2) NIHR

本症例の最大の危機であった日令75~85の時期には、前述の如く脳波の平低下と同時にNIHRの細変動の消失、Loss of Variabilityが見られている。このI.H.Rとは、F.H.Rから発達してきたものであり、心拍1拍間のR-R間隔(=t msec)で6000 msecを除いた値を連続的に表示することによって児の刻々と変化する状態を探ろうというものである。そもそも生体の心拍数は、化学受

容器（大動脈体・頸動脈体）、圧受容器（動脈圧・心臓圧）を介する反射、更には交感神経、副交感神経を介する反射の複雑な組み合わせによってコントロールされており、1拍毎に変化しているものである。例えば、自律神経系を完全に遮断した場合には、心拍数は105と一定の値となってしまうことが知られており（Intrinsic Heart Rate）、いかなる条件下でも心拍が変化しないことは（通常のモニターは正常値を示し続けるが）、実は極めて異常である。I.H.Rとは、この1拍毎に変化する心拍によって生体への外的変化、又は内的調節の度合を見ようとするものであり、特に脳幹レベルの活動性を良く反映するといわれている^{13)~16)}。

本症例に於ては、EEGの平低下と共に、このLoss of Variabilityが見られており、生体としての活動の喪失を示し、少なくとも脳幹レベルまで障害が及んでいることを示しており重大である。極小未熟児特に重症RDSでもLoss of Variabilityが見られるが、これは脳への致命的な障害とは異なるとされ、未熟性の反映によるものとされている。

本症例の如く、呼吸状態の一旦正常化した後のVariabilityの喪失は、明らかに脳への強力なダメージが存在したことを示している。同時に、本症例に於て興味深いことは、このI.H.Rの改善が、他の徴候に対して最も遅れて現われていることである。このことは、患児の改善の度合とその予後を見る示標として、真の回復であるか否かについてI.H.Rが有効であることを示唆していると考えられ、脳波の平低下と重ね合わせ興味深く、更に検討を進めたいと考えている。

おわりに

近年の新生児医療の発展の中で、東北地方は日本でも有数の後進地域であり、現在もそうである。

その様な状況の中で、当科に於ても細々と新生児医療が続けられてきた。

1昨年の新病院移転以降、ある程度の器材を整備することが出来たが、その体制は旧態依然としたものであり、現在の急激な新生児医療の発達から遅かれ早かれ取り残されていくであろう。

我々は、本稿に示した様な症例を1例でも多くIntact survivalとして育てあげる努力を日常的に続けると同時に、粘り強く現在の後進性と闘っていきたいと考えている。

最後に本稿を終えるにあたり、どの様な絶望的な状況下でも、患児に対し、黙々と自宅で母乳をしぼり続けてくれた母親と、それを連日の様に運び続け、10回以上も患児に輸血を続けてくれた父親とに敬意を表し、併せて、とかくあきらめがちな主治医を励まし続けてくれた小児病棟スタッフ一同の多大な御協力と熱意とに、心からの感謝の意を表します。

Abbreviation

LBW:	Low Birth Weight
AFD:	Appropriate For Date
RDS:	Respiratory Distress Syndrome
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
TcPO ₂ :	Transcutaneous PO ₂
PDA:	Patent Ductus Arteriosus
NIHR:	Neonatal Instantaneous Heart Rate
BPD:	Broncho Pulmonary Dysplasia
ARF:	Acute Renal Failure
LFD:	Light For Date
CHD:	Congenital Heart Disease
DCDA:	Delayed Closure of Ductus Arteriosus
FHR:	Fetal Heart Rate

文 献

- 1) 松村忠樹：周生期脳障害の原因と病態，小児科，15：89，1974。
- 2) Perlstein, P.H., Edwards, N.K., Sutherland, J., : Apnea in premature infants and incubator-air temperature changes. N. Eng. J. Med, 282: 461, 1970.
- 3) Monroe, B.L., Winberg, A.G., Rosenfeld, C.R., Brown, R.: The neonatal blood count in health and disease. J. Pediatrics, 95: 89, 1979.
- 4) Kitterman, J.A., Edmunds, L.H., Gregory, G. A. et al: Patent ductus arteriosus in prema-

- ture infants, N. Eng. J. Med, **287**: 473, 1972.
- 5) Siassi, B., Blanco, C., Cabal, L.A., Coran, A.G.: Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low-birthweight infants, *Pediatrics*, **57**: 347, 1976.
 - 6) Godman, M.J., Marguis, R.M.: Ductus arteriosus. *Pediatric Cardiology*, Vol 2, p. 3, Churchill Livingstone, 1979.
 - 7) Stevenson, J.G.: Fluid administration in the association of patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome, *J. Pediatrics*, **90**: 257, 1977.
 - 8) Krovetz, L.J., Kattwinkel, J.: Commentary on patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome. **90**: 262, 1977.
 - 9) White, R.D., Lietman, P.S.: Commentary: A reappraisal of digitalis for infants with left-to right shunts and "heart failure". **92**: 867, 1978.
 - 10) Friedman, W.F., Hirschklau, M.J. et al: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant, N. Eng. J. Med, **295**: 526, 1976.
 - 11) Heymann, M.A., Rudolph, A.M., Silverman, N. H.: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis, N.Eng J. Med, **295**: 530, 1976
 - 12) Merritt, T.A., Di Sessa, T.G. et al: Closure of the patent ductus arteriosus with ligation and indomethacine, *J. Pediatrics*, **93**: 639, 1978.
 - 13) 仁志田博司, 八代公夫: 新生児瞬時心拍数のモニタリング, 第1編, 周産期医学, **9**: 1281, 1979.
 - 14) 仁志田博司他: 新生児瞬時心拍数のモニタリング, 第2編, 周産期医学, **9**: 1433, 1979.
 - 15) 仁志田博司他: 新生児瞬時心拍数のモニタリング, 第3編, 周産期医学, **9**: 1593, 1979.
 - 16) 仁志田博司: 新生児の呼吸, 心拍モニタリング: 日本新児誌, **15**: 635, 1979.
 - 17) Cabal, L.A., Siassi, B., Zanini, B. et al: Factors affecting heart rate variability in preterm infants, *Pediatrics*, **65**: 50, 1980

多剤耐性の グラム陰性桿菌感染症に

適応症

ゲンタマイシン耐性の緑膿菌、変形菌、セラチア、大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、シトロバクターのうちアミカシン感受性菌による下記感染症
敗血症、気管支拡張症の感染時、肺炎、肺化膿症、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、創傷・熱傷及び術後の二次感染

アミノ配糖体抗生物質製剤

硫酸アミカシン「萬有」

注射用: 1 瓶中 100mg (力価), 200mg (力価)

注射液: 1 アンブル中 100mg (力価) / 2ml, 200mg (力価) / 2ml

要指示薬 健保適用



萬有製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2-7-8 ☎03(270)7551



※用法・用量、使用上の注意については現品添付の説明書をご覧ください。