

用法・用量	備 考
100～150mg(2～3mL)/kgを最初の1時間は0.01mL/kg/分、異常所見がなければその後は0.03mL/kg/分で点滴静注	副作用：ショック、肝機能障害など
100～200単位(0.5～1mL)を筋注	HBS抗原陽性の母親から出生した新生児に生後5日以内(生後48時間以内が望ましい)に投与。投与量が1mLの場合には左右大腿に分けて筋注する。
15mg/kgをRSウイルス流行期に1回/月 筋注	抗RSウイルスヒト化モノクロナル抗体(遺伝子組換え製剤) 適応：RSウイルス感染流行初期において①在胎28週以下の早産で、12か月齢以下の新生児および乳児、②在胎29～35週の早産で、6か月齢以下の新生児および乳児、③過去6か月以内に気管支異形成症(BPD)の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児および幼児 すでに発症したRSウイルスに対する治療効果は確認されていない。 副作用：注射部位の発赤・腫脹、発熱など

備 考
短時間で静注する際には心電図をモニタしながら投与する 徐脈・不整脈に注意。血管外漏出で壊死、組織内石灰沈着に注意。重碳酸ナトリウム(メイロン)、補正用リン酸二カリウムとの混注で沈殿する。
低血圧、伝導ブロックに注意
1mEq/mLのKと10.5mg/mLのPを含む

薬品名	商品名	用法・用量
炭酸水素ナトリウム	メイロン (7%, 8.4%)	メイロン7% : 0.83mEq/mL = 1.2mL/mEq, メイロン8.4% : 1mL/mEq 蘇生, 高カリウム血症時 : 1 ~ 2mEq/kg を 蒸留水(ブドウ糖ではなく)で2倍に希釈 し, 1mEq/kg/分未満の速度で静注 代謝性アシドーシスの場合の half correct 量の 計算は, 投与量(mEq) = 体重(kg) × -BE(mEq /L) × 0.3 × 0.5
陽イオン交換樹脂	カリメート ケイキサレート	0.5 ~ 1g/kg を精製水, 5%ブドウ糖液, 生食 で0.5g/mLに懸濁し, 6時間毎に注腸
レギュラーインスリン	ヒューマリンR (100単位/mL)	one shot法 : グルコース0.3 ~ 0.5g/kg/回(50% グルコース0.6 ~ 1mL/kg/回)に0.1 ~ 0.2u/kg /回(G/I比3 ~ 4)を15 ~ 30分で静注, 超低出 生体重児ではG/I比を1 ~ 3以上とする。効果 の持続は約4 ~ 6時間 持続法 : 0.5 ~ 1.0u/kg/日をG/I比15で投与 開始, 1時間後に効果が不十分であればG/I比 を下げていく。
ブドウ糖	20%ブドウ糖	1 ~ 2mL/kg をゆっくり静注
グルカゴン	グルカゴンG (1mg/バイアル)	0.03 ~ 0.3mg/kg を筋注あるいは静注, 血糖値 の上昇あれば同量を12時間毎, あるいは0.5 ~ 1mg/kg/日を持続点滴

表 VII-B-16 栄養輸液・経腸栄養剤

カテゴリー	商品名	用法・用量
アミノ酸製剤	プレアミン-P注射液 モリブロンF プロテアミン12注射液 アミゼットB	アミノ酸として0.5g/kg/日から開始し, 1.5 ~ 2.5g/kg/日まで徐々に増量する。原則として 中心静脈から持続点滴
脂肪乳剤	イントラリピッド イントラファット イントラリボス	脂肪として0.5g/kg/日から開始し, 2 ~ 3g/ kg/日まで徐々に増量する。中心静脈および末 梢静脈から持続点滴
微量元素製剤	エレメンミック	高カロリー輸液100mLに本剤を1mLあるい は0.3mL/kg/週入れて持続点滴
母乳強化パウダー	HMS-1	初期は標準の1/2濃度(母乳120mLに0.4 ~ 0.8g)から開始し, 2日間異常ない場合は母乳 120mLあたり3.2gを溶解し投与

備 考
<p>カルチコールとの混注で沈殿するので注意 急激な静注は頭蓋内出血の危険を増す(とくに超低出生体重児)</p> <p>高カリウム血症に用いる。効果発現は緩徐 極低出生体重児では凝塊を作って消化管の通過障害をきたすことがあるため用いない 高カリウム血症でのGI療法 低血糖に注意</p> <p>症候性低血糖症 難治性低血糖症</p>

備 考
<p>新生児への保険適応があるのはプレアミン-Pのみ。 副作用：肝機能障害、胆汁うっ滞、高アンモニア血症、アシドーシスなど</p> <p>カロリー：10% 11Kcal/g, 20% 10Kcal/g 浸透圧比1であるため末梢静脈からも投与可能。他の薬剤と混じらないこと。リン脂質の少ない20%製剤のほうが新生児には安全。高間接ビリルビン血症がある場合にはビリルビンとアルブミンとの結合を阻害するため注意。 感染症の発生時には減量ないしは中止する。 副作用：肝機能障害、静脈血栓、出血傾向など 高カロリー輸液時の亜鉛、銅、鉄、マンガン、ヨウ素の補給に投与する。 重症黄疸時は禁忌。</p> <p>特別用途食品であり、医薬品ではない。 母乳栄養を行っている極低出生体重児の栄養強化(とくにCa, P, 蛋白質)に用いる。 体重が2,500gに達したら終了する。</p>

表 VII-B-17 ビタミン剤

薬品名	商品名	適応
ビタミンA(パルミチン酸レチノール)	チョコラA滴	ビタミンA欠乏症, 慢性肺疾患 未熟児網膜症
ビタミンB ₆	アアロキシン ピリドキサル	ビタミンB ₆ 依存症
ビタミンD	アルファロール チョコラA滴	ビタミンD欠乏症, 未熟児くる病
ビタミンK	ケイツーN注 ケイツーシロップ	新生児ビタミンK欠乏症
総合ビタミン剤	M.V.I ネオラミン・マルチV パンピタン ポボンS	高カロリー輸液時のビタミン補給 低出生体重児のビタミン補給

表 VII-B-18 その他の薬剤

薬品名	商品名	適応
シメチジン	タガメット	上部消化管出血, 胃粘膜病変
ファモチジン	ガスター	上部消化管出血, 胃粘膜病変
トロピカミド・フェニレフリン 点眼液	ミドリリンP	眼底検査を目的とする散瞳
塩酸フェニレフリン 臭化パンクロニウム	ネオシネジンコーワ点眼液 ミオブロック	眼底検査を目的とする散瞳 筋弛緩

用法・用量	備 考
1,000～1,300単位/日 経口 ビタミン B ₆ 依存性痙攣：25～50mg/回静注	副作用：ビタミン A 過剰症(吐乳、不機嫌、大泉門膨隆、痙攣など)
0.05～0.2 μ g/kg/日 1日1回経口 250～1,000U/日 1日1回経口	
0.5～2mg/kg/回 静注 1mL(2mg)/回 経口	浸透圧が高いため約10倍に希釈して投与する
高カロリー輸液100mLに0.2～0.5mLを添加	輸液は遮光する
0.5～1g/日 1日1回経口	

用法・用量	備 考
10～20mg/kg/日 分2～4で静注, 1週間まで	胃粘膜壁細胞の H ₂ 受容体を遮断し, 胃酸およびペプシン分泌を抑制する。 副作用：便秘, 発疹など
0.75～2mg/kg/日 分2で静注, 1週間まで	胃粘膜壁細胞の H ₂ 受容体を遮断し, 胃酸およびペプシン分泌を抑制する。シメチジンと比べ胃酸分泌抑制作用は約40倍, 持続は約1.5倍。 副作用：まれにショックなど
1回1～2滴を5～15分おきに2～3回点眼	副作用：徐脈, 無呼吸発作, 腹部膨満など
検査の15～30分前に1滴点眼	副作用：徐脈, 無呼吸発作など
初回投与量：0.1mg/kg 静注 追加投与量：初回投与量の約半量を静注	作用時間は40～60分 人工呼吸中のファイティングの抑制, 横隔膜ヘルニアの呼吸抑制に注意深く投与。効果の拮抗には硫酸アトロピン0.01～0.02mg/kg投与後にネオスチグミン0.04～0.08mg/kgを静注する。 副作用：ショック, 血圧の変動, 気管支痙攣など

2) ドプラム注 (400 mg) 開始時 0.2 mg/kg/時
点滴静注。効果がなければ 1.0 mg/kg/時
まで徐々に増量

C. 呼吸療法

1. nasal CPAP (DPAP) 人工呼吸器あるいは、
CPAP 専用装置を利用する。nasal prong を用い、
4 - 6 cmH₂O 前後で持続的に陽圧をかける。
2. 人工換気療法 以上の治療で効果がない場合は、
気管挿管を行い、人工換気を開始する (最大吸気圧
10 - 15 cmH₂O, 換気回数 20 - 30/分, 酸素濃度
25%未満)。

低出生体重児の慢性肺疾患

Chronic Lung Disease (CLD) in the Premature Infant

北島博之 大阪府立母子保健総合医療センター・新生児科部長

A. 慢性肺疾患 (CLD) の定義と分類

「早期新生児期から肺の換気障害 (上気道の疾患を除く) が持続し、酸素療法が日齢 28 日以上、あるいは受胎後 36 週以上に必要とするもの」とされる。厚生労働省研究分類では 6 つの型 (亜型を含めると 7 つ) に分類される (表)。I, II 型が気管支肺異形成症 (BPD), III 型がウィルソン・ミキティ症候群 (WMS) に該当する。最近、大山らにより RDS がなく胎盤炎症もない胎盤羊膜上に、びまん性にヘモジデリンが沈着して、III 型同様の囊胞性病変が早期から現れる疾患 (DCH: diffuse chorioamniotic hemosiderosis) を報告している。DCH も慢性肺疾患としては中等症以上の症例があり注意を要する。胎盤慢性炎症があれば III, III' 型、なければ IV 型となる。

B. 慢性肺疾患の頻度とその予後

出生体重 800 g 未満では BPD が約 40% に WMS が約 10 - 20% に発症し体重が増加するに従い減少している。死亡率は I 型, III 型が各々約 10% と高く、在宅酸素療法施行率は III 型, IV 型 (これには DCH も含まれる) が約 16% と高かった。

C. 慢性肺疾患の予防と治療

1. 予防対策 基本は、肺に優しい呼吸管理と水分制限にある。

a. 呼吸管理 RDS に対しサーファクタント早期投与により、管理条件をできるだけ早く下げる。生後 30 分以内に投与し、HFO による呼吸管理で、サーファクタントの失活を少なくし、肺の損傷を避ける。特に RDS 発症のない例で、III・IV 型の CLD 予防には必須である。また経鼻的持続陽圧呼吸管理

表 新生児慢性肺疾患の病型分類

- I. 新生児の呼吸窮迫症候群 (RDS) が先行する新生児慢性肺障害で、生後 28 日を超えて胸部 X 線上記まん性の泡沫陰影もしくは不規則索状気腫状陰影を呈するもの
- II. RDS が先行する新生児慢性肺障害で、生後 28 日を超えて胸部 X 線上記まん性の不透亮像を呈するも、泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影には至らないもの
- III. RDS が先行しない新生児慢性肺障害で、臍帯血の IgM 高値、絨毛膜羊膜炎、臍帯炎などの出生前感染の疑いが濃厚であり、かつ、生後 28 日を超えて胸部 X 線上記まん性の泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影を呈するもの
- III'. RDS が先行しない新生児慢性肺障害で、臍帯血の IgM 高値、絨毛膜羊膜炎、臍帯炎などの出生前感染の疑いが濃厚であり、かつ、生後 28 日を超えて胸部 X 線上記まん性の不透亮像を呈するも、泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影には至らないもの
- IV. RDS が先行しない新生児慢性肺障害で、出生前感染に関しては不明であるが、生後 28 日を超えて胸部 X 線上記まん性の泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影を呈するもの
- V. RDS が先行しない新生児慢性肺障害で、生後 28 日を超えて胸部 X 線上記まん性の不透亮像を呈するも、泡沫状陰影もしくは不規則索状気腫状陰影には至らないもの
- VI. 上記 I - V のいずれにも分類されないもの

(厚生労働省研究班, 平成 8 年度)

(N - DPAP) を用いることにより、早期抜管を目指す。われわれのデータから 26 週未満の児では、ミルクが 1 日 50 mL/kg/以上になると、silent aspiration の頻度が 60 - 80% 以上となる。この場合は十二指腸チューブ栄養を行い、誤嚥によるさらなる気道炎症・サーファクタントの失活を避ける。これにより、III・IV 型を除くと、全身のステロイド投与と在宅酸素療法の必要な児が激減した。

状態が安定し、酸素投与のみが必要な児には在宅酸素療法を考慮する。酸素からの離脱は通常 1 歳までに可能なことが多い (III・IV 型は長期化することがある)。

b. 水分制限 水分制限の目安は、軽症 1 日 150 mL/kg, 中等症 1 日 130 mL/kg, 重症は 1 日 100 mL/kg である。摂取カロリーを上げるために、強化母乳とミルクの濃度増加 (通常 14% なら 16 - 18% へ)、MCT オイル (1 日 1 - 3 mL/kg) を使用し、1 日 120 - 140 kcal/kg を確保する。

2. 薬物療法

a. 気道内投与 生後1-2週からフルチカゾンの吸入ステロイド投与を行う。人工換気療法中は1回1プッシュ1日3回で持続するが、投与後数週間経過してからの低血糖には注意を要する。慢性期に入れば、気道過敏性を低減するアトロベントの吸入1回1-2プッシュ1日3回を行う。日々のベッドサイドでの気管内吸引物のグラム染色により、白血球増多・黄色ブドウ球菌やグラム陰性桿菌の急な増殖が認められれば、アミカシンの気道内投与(1回50-100 μ g 1日3回)を考慮する。これにより肺炎を予防できることが多い。

b. 利尿薬 最もよく用いるのはフロセミドであり、肺胞上皮細胞でのアクアポリンを介する肺胞間質組織からの水分除去効果が高い。低カリウム血症をきたす場合には、スピロノラクトンを併用する。

【処方例】 1) を用い、低カリウム血症をきたす場合 2) を併用する

1) ラシックス細粒 (40 mg/g) 2-3 mg/kg (成分量として) 分2-3

2) アルダクトンA細粒 (100 mg/g) 2-3 mg/kg (成分量として) 分2-3

c. 低量マクロライド マクロライドの低量長期投与は呼吸器感染(特に緑膿菌)の頻度を下げる。長期呼吸管理の児を対象に投与する。生後2週間から抜管までを目安にする。

【処方例】 下記のいずれかを用いる

1) エリスロマイシンドライシロップ (100 mg/g) 10 mg/kg (成分量として) 分3

2) クラリシッドドライシロップ (100 mg/g) 5 mg/kg (成分量として) 分2

d. ビタミン ビタミンA含有総合ビタミン剤と酸化作用と肺高血圧予防効果をもつビタミンEを投与する。特にビタミンEは、在宅酸素療法中の児には必要である。

【処方例】 下記を併用する

1) パンビタン末 1g/分1

2) ユベラ顆粒 50-100 mg (成分量として) 分1-2

低出生体重児の動脈管開存症

Patent Ductus Arteriosus (PDA) in the Low-Birth-Weight Infants

千田勝一 岩手医科大学教授・小児科

病態と診断

動脈管は出生後のPaO₂上昇、動脈管内血圧低

下、PGE₂減少などに反応して収縮し、自然閉鎖するが、低出生体重児、特に超低出生体重児(1,000g未満)の動脈管はこれらに反応しにくく、再開通する割合も高い。PDAを介する左右短絡量が多いと、左心圧・肺静脈圧上昇、腹部臓器血流減少をきたし、左心不全や出血性肺浮腫、腎不全、壊死性腸炎、慢性肺疾患の危険因子になる。

PDAの診断は、Doppler/超音波検査でPDA断層像とその中のDoppler信号の存在で行い、短絡量は左房/大動脈径比1.4以上、心拍出量増加、下降大動脈血流の拡張期逆流があれば中等-大量である。これに加えて、収縮期雑音、前胸部躍動、速脈、胸部X線写真で肺うっ血像のいずれかがあるものを症候性PDAと定義する。

症候性となる時期は人工換気条件の軽減が可能な頃で、早ければ生後数時間で気づかれる。超低出生体重児では、50-60%が症候性PDAのため薬物閉鎖療法を必要とし、15-20%で結紮術が必要となる。

治療方針

母体へのグルココルチコイド投与は、PDA発症率を減少させる。症候性PDAには、インダシン静注か結紮術を行う。結紮術の適応は、①インダシンが無効、②インダシンが禁忌(腎不全、出血傾向、血小板5万/mm³未満、高ビリルビン血症、壊死性腸炎、敗血症)、③急速に進行する心不全の場合、である。

【処方例】

インダシン静注用 初回0.1 mg/kgまたは0.2 mg/kgを1時間かけて静注。12時間または24時間ごとに0.05 mg/kgまたは0.1 mg/kgを1-2回、1時間かけて静注。動脈管が閉鎖した場合は途中で中止し、再開通した場合はさらに1-3回追加する。

生後24時間以内に治療を開始する場合は、薬物半減期が長い(71時間)、投与間隔を24時間とする。より未熟で乏尿があるときは、上記投与量の少ないほうで行う。

極端な水分制限と利尿薬・ジギタリス投与は、副作用のリスクが高いため行わないようになった。当施設では手術をNICUで行い、結紮ではなくクリッピングを施行している。

■看護・介護上のポイント

- 超低出生体重児と呼吸窮迫症候群児では、PDAの発症と再開通を常に念頭に置く。
- 収縮期雑音、前胸部躍動はPDAの特異度が高い。



- ③ アミノフィリン・テオフィリン
- ④ カフェイン
- ⑤ ドキサプラム

藤田保健衛生大学小児科教授 山崎俊夫

メチルキサンチン製剤 (アミノフィリン・テオフィリン・カフェイン)

メチルキサンチン製剤は未熟児無呼吸発作治療の第1選択薬として用いられることが多い。これには、アミノフィリン (商品名：アプニション®)、テオフィリン (商品名：テオロング®、テオドール®、テオコリン®など)、カフェイン (商品名：無水カフェイン®) がある。アミノフィリンは体内で代謝されテオフィリンとなるため、有効性及び安全性に関してはテオフィリンと同等と考えればよい。

現在、わが国で未熟児無呼吸発作の治療薬として保険適応を取得しているのは静注用アミノフィリン製剤であるアプニション®のみであり、逆に米国ではクエン酸カフェイン (商品名：Cafcit®) のみが認可されている。したがって、わが国で未熟児無呼吸発作の治療に用いる際にはアプニション®を優先すべきであろう。

しかし、臨床薬理学的見地からメチルキサンチン製剤の有効性、安全性を比較すると、アミノフィリンとカフェインのどちらを新生児に投与するかについてはいまだ議論の多いところで

ある。

すなわち、アミノフィリンはカフェインに比べ有害事象の頻度は高いが、現在まで広く使用されており、薬物動態に関する研究も多く、血中濃度の測定が容易である、静注製剤があるので投与しやすい、などの利点がある¹⁾。それに対して、カフェインには有害事象はほとんど認められず、安全域が広いという利点がある。しかし、アミノフィリンに比べ半減期が極めて長く、クリアランスが低いいため、体内へ蓄積する可能性があるが、血中濃度の測定が容易でないことや、現在わが国には静注製剤がなく、経口薬のみであるため、経管栄養開始前には投与しにくいなどの欠点がある¹⁾。

一方、メチルキサンチン製剤に共通する問題点としては、これらに不応の未熟児無呼吸発作例が30~40%存在することが挙げられる。また、メチルキサンチン製剤は、脳虚血の際に神経保護作用を持つアデノシンに対して拮抗性があるため、組織の低酸素性障害を助長する恐れが指摘されており、今後、成長や発達に及ぼす影響について検討が必要とされる²⁾。

*藤田保健衛生大学小児科
(〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98)

ドキサプラム

メチルキサンチン製剤を投与しても十分な効果が得られない未熟児無呼吸発作に用いる。ドキサプラムは呼吸刺激剤であり、未熟児無呼吸発作に対しては約20年前から投与報告がある。当初は安全域が広く、副作用も少ないため有効性が高いとされていた^{3, 4)}。

しかし、わが国では多発性胃穿孔や壊死性腸炎などの重篤な有害事象の報告があったため、1995年に新生児・未熟児に対しては禁忌とされた。これと前後して薬物動態に関する研究が進み、従来の1/10程度の低用量の投与で未熟児無呼吸発作に有効かつ副作用も軽微であることがわかり^{5~7)}、日本未熟児新生児学会薬事委員会により投与指針が発表されている(表)⁸⁾。

ドキサプラムは、実際にはメチルキサンチン

製剤と併用したまま投与することが多い。これはテオフィリンの血中濃度とドキサプラムが有効性を発揮する血中濃度との間に負の相関があることや、メチルキサンチン製剤の作用が呼吸中枢への直接作用が主であるのに対して、ドキサプラムは末梢化学受容体を介する間接作用が中心であり、両者の作用機序が異なることなどの理由による。この投与法でメチルキサンチン製剤に抵抗性のある未熟児無呼吸発作の約80%に有効である⁹⁾。

現在、厚生労働科学研究「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究」班で、アプネカットとの無作為比較対照試験が進行中である。

表 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム(ドプラム®)の投与指針

低出生体重児に投与する場合には以下のことに留意し、治療の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ慎重に投与すること。

1. 適応

種々の治療(一般療法、キサンチン製剤による薬物療法、CPAP療法など)に抵抗性の未熟児無呼吸発作

2. 投与法

生理的食塩水、ブドウ糖液などで希釈して静脈内に持続的に点滴投与する。
0.2mg/kg/hの速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量する。
投与量は1.0mg/kg/hを超えないこと。

3. 使用上の注意


有害反応、とくに嘔気、嘔吐、腹部膨満、消化管出血などの消化器症状、振戦、痙攣などの易刺激性が現れた場合にはすみやかに減量あるいは中止など適切な処置を行うこと。生後1週未満および乏尿期には極低用量で用いること。

なお、現在のところドキサプラムは新生児・未熟児には禁忌とされているので、投与にあたっては保護者からのインフォームドコンセントをとること。


(文献8より引用)

■参考文献

- 1) 山崎俊夫. “呼吸賦活剤”. 新生児呼吸管理ABC. Neonatal Care春季増刊. 長谷川久弥編. 大阪, メディカ出版, 2001, 208-13.
- 2) Schmidt, B. Methylxanthine therapy in premature infants : Sound practice, disaster, or fruitless byway ? J. Pediatr. 135, 1999, 526-8.
- 3) Sagi, E. et al. Idiopathic apnoea of prematurity treated with doxapram and aminophylline. Arch. Dis. Child. 59, 1984, 281-3.
- 4) Aplan, G. et al. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. J. Pediatr. 104, 1984, 634-7.
- 5) Bairam, A. et al. Low-dose doxapram for apnoea of prematurity. Lancet. 5, 1986, 793-4.
- 6) Kumita, H. et al. Low-dose doxapram therapy in premature infants and its CSF and serum concentrations. Acta. Paediatr. Scand. 80, 1991, 786-91.
- 7) Brion, L.P. et al. Low dose doxapram for apnea unresponsive to aminophylline in very low birth weight infant. J. Perinatol. 11, 1991, 359-64.
- 8) 山崎俊夫ほか. 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム (ドプラム®) の投与指針. 日本未熟児新生児学会雑誌. 10 (2), 1998, 105-9.
- 9) Yamazaki, T. et al. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. Pediatrics International. 43, 2001, 124-7.



ドプラム【各薬剤】投与にあたってのポイント一覧



アミノフィリン

商品名：アブニション®

●未熟児新生児領域での対象疾患
早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）

●臨床ですぐ利用できる投与量と投与方法
初回投与量4～6mg/kg, 維持投与量2～6mg/kg/dを1日2～3回に分け, 緩徐に静注. 臨床症状, 血中濃度に応じて適宜増減.

●投与にあたっての注意点
投与前には二次性無呼吸の除外診断を行う. 二

次性無呼吸を呈する患者には, 原疾患に応じ適切な処置を行う.

●考えられる副作用
ショック, アナフィラキシーショック, 痙攣, 意識障害, 消化管出血, 肝機能障害, 頻呼吸, 高血糖症, 神経過敏, 頻脈, 不整脈, 嘔吐, 腹部膨満, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症など.

●投与後の観察ポイント
血中濃度を5～13μg/mLに保つ. 副作用が発現した場合には減量, または中止し, 血中濃度を測定する.

テオフィリン

商品名：テオコリン[®]、テオドル[®]

- 未熟児新生児領域での対象疾患
未熟児無呼吸発作（保険未承認）
- 臨床ですぐ利用できる投与量と投与方法
テオコリンは4mg/kg/dを経口で分2投与、テオドルは8mg/kgを1日1回投与。

●投与にあたっての注意点

- アミノフィリンと同じ。
- 考えられる副作用
アミノフィリンと同じ。
- 投与後の観察ポイント
アミノフィリンと同じ。

カフェイン

商品名：カフェイン[®]、無水カフェイン[®]

- 未熟児新生児領域での対象疾患
未熟児無呼吸発作（保険未承認）
- 臨床ですぐ利用できる投与量と投与方法
カフェイン[®]または無水カフェイン[®]として、初回10～12.5mg/kg、以後、維持量として24時間ごとに2.5～3mg/kgを投与。
- 投与にあたっての注意点
キサンチン系薬剤、中枢神経興奮薬との併用で

併用薬の代謝・排泄を遅延させ、過度の中枢神経刺激作用が現れることがある。

●考えられる副作用

頻脈、不整脈、虚脱、瞳孔散大、低ナトリウム血症、消化器症状（悪心、嘔吐など）、精神神経症状（振戦、痙攣、昏睡）、呼吸器症状（呼吸促進、呼吸麻痺など）など。

●投与後の観察ポイント

上記の副作用に注意。有効血中濃度は5～20 μg/mLとされる。

ドキサプラム

商品名：ドプラム[®]

- 未熟児新生児領域での対象疾患
未熟児無呼吸発作（保険未承認）
- 臨床ですぐ利用できる投与量と投与方法
0.2mg/kg/hの速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量する。投与量は1.0mg/kg/hを超えないこと。
- 投与にあたっての注意点
血中濃度は投与量に相関して高くなるが、生後1週未満の児ではそれ以降の児と比べ、同じ投与

量でも高値になるので極低用量の投与がおすすめされる。

●考えられる副作用

消化器症状（嘔気・嘔吐、腹部膨満、胃残渣の増加、壊死性腸炎、消化管穿孔など）、神経症状（易刺激性、痙攣など）、高血圧。

●投与後の観察ポイント

有害反応、とくに嘔気、嘔吐、腹部膨満、消化管出血などの消化器症状、振戦、痙攣などの易刺激性が現れた場合には、すみやかに減量あるいは中止など適切な処置を行うこと。

176.

無呼吸発作

Apneic spells

藤田保健衛生大学小児科

山崎俊夫

Toshio Yamazaki

Key words : 無呼吸発作, メチルキサンチン製剤, ドキサ
プラム

定義

20秒以上の呼吸休止,あるいは20秒以下でも,徐脈またはチアノーゼを伴う呼吸休止を無呼吸発作という。

分類

新生児では種々の原因で無呼吸発作が起こる。すなわち,感染症,酸素供給の減少,中枢神経系異常,体温の不安定,代謝異常,薬物の影響などに続発する二次性無呼吸発作と,早産低出生体重児,なかでも極低出生体重児に起こる,明らかな基礎疾患がない,呼吸調節機構の未熟性による未熟児無呼吸発作(原発性無呼吸発作)とがある(図1)。

また,発生機序(呼吸休止のパターン)により,中枢性無呼吸,閉塞性無呼吸,混合性無呼吸に分類される。

1. 中枢性無呼吸

脳幹の呼吸中枢機能の未熟性による。呼吸中枢から末梢への刺激が減少し,呼気終末に呼吸運動が停止し,空気の流入が止まるものをいう。

2. 閉塞性無呼吸

舌根の沈下,分泌物の貯留,新生児特有の狭く軟らかい上気道などの原因から,呼吸運動は消失しないが,上気道の閉塞が起こり,有効な換気ができなくなるものをいう。

3. 混合性無呼吸

中枢性,閉塞性の両方の要因によって起こる無呼吸をいう。

疫学

原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)は,出生体重2,500g未満の低出生体重児の約25%にみられるとされ,児の成熟度によりその頻度は異なり,出生体重が1,000g未満の超低出生体重児では84%にも

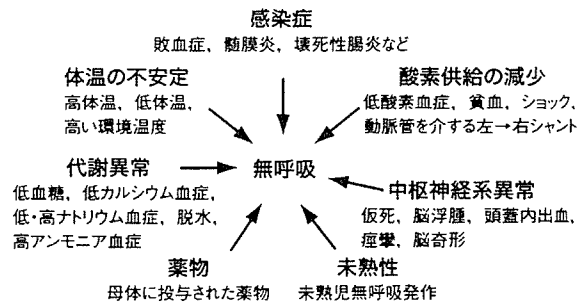


図1 無呼吸発作をきたす新生児疾患

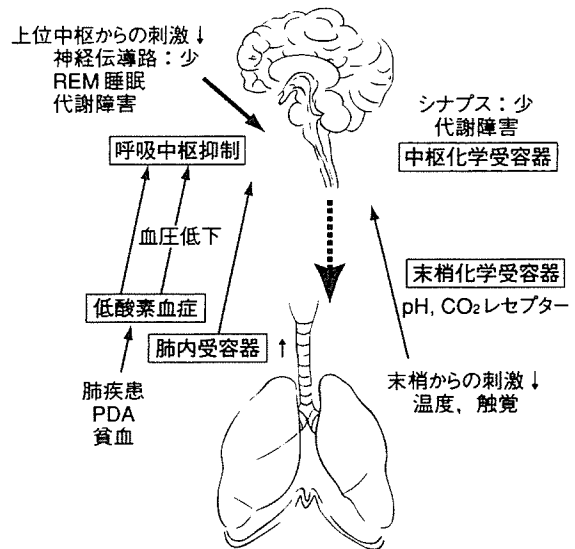


図2 未熟児無呼吸発作の原因

及ぶ。

成因・病態

原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)の原因としては,①上位中枢から延髄の呼吸中枢への刺激が乏しいこと(REM睡眠期に顕著),②迷走神経を介したHering-Breuer反射が優位な状態にあること,③延髄にあるCO₂に対する中枢化学受容器が未熟なこと,④種々の原因による低酸素血症が呼吸中枢を抑制すること,⑤身体各部からの刺激に対する末梢化学受容器の閾値が高いこと,などがあげられる(図2)。

臨床症状

無呼吸発作が起こると児は低換気となり,低酸素血症によるチアノーゼや徐脈が起こる。これらは発

達途上にある脳に障害をもたらしたり、諸臓器の機能を損なう恐れがある。

診断・モニタリング

無呼吸発作の正確な診断のためにはモニタリングが必須である。インピーダンス法による呼吸波形のモニタリングでは、中枢性無呼吸時の呼吸運動の停止は評価できるが、閉塞性無呼吸の感知はできないので、同時に、心電図、パルスオキシメーターをモニタリングすると無呼吸のパターンが評価できる。また、インピーダンスモニターと同時に nasal thermometer を装着し、鼻腔の気流をモニターすると、閉塞性無呼吸の診断は容易となるが一般には普及していない。

治療

二次性無呼吸発作では原疾患の治療が基本となるが、未熟児無呼吸発作には以下の順で対応する。

1. 一般療法

体温(腹壁皮膚温)を 36~36.5°C と、中性温度の低めに調節する。また、23~25%の低濃度酸素を投与する。無呼吸発作時には音や振動を与えたり、体を触る、軽く足底を叩くなどの刺激を加える。これで回復しない時は mask & bag で蘇生する。

2. 薬物療法

1) メチルキサンチン製剤(アミノフィリン、テオフィリン、カフェインなど)

無呼吸発作に対する薬理作用は、主に中枢神経系に対する興奮作用である。すなわち延髄の呼吸中枢を刺激し、CO₂に対する呼吸応答の感受性を高め、CO₂に対する閾値を低下させる¹⁾。

経腸栄養の確立前には静注用アミノフィリン(アプニション®)を初回 4~6 mg/kg でゆっくり静注後、以後、維持量として 3~6 mg/kg/日を 12 時間ごとに静注する。

経腸栄養確立後には経口テオフィリン製剤(アブネカット®)をテオフィリンとして初回投与量を 4~6 mg/kg、維持投与量 2~6 mg/kg/日を 1 日 2~3 回に分けて経口投与する。アミノフィリンの静脈内投与から切り換える場合は、維持投与量から開始する。適宜増減の際にはテオフィリン有効血中濃度の上限である 15 µg/ml を超えないよう注意する。

表 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム(ドブラム®)の投与指針

低出生体重児に投与する場合には以下のことに留意し、治療の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

1. 適応
 - 種々の治療(一般療法、キサンチン製剤による薬物療法、CPAP 療法など)に抵抗性の未熟児無呼吸発作
2. 投与方法
 - 生理的食塩水、ブドウ糖液などで稀釈して静脈内に持続的に点滴投与する。
 - 0.2 mg/kg/h の速度から開始し、効果が十分でない場合には徐々に増量する。
 - 投与量は 1.0 mg/kg/h を超えないこと。
3. 使用上の注意
 - 有害反応、特に嘔気、嘔吐、腹部膨満、消化管出血などの消化器症状、振戦、痙攣などの易刺激性が現れた場合には速やかに減量あるいは中止など適切な処置を行うこと。生後 1 週未満および乏尿期には極低用量で用いること。
 - なお、現在のところドキサプラムは新生児・未熟児には禁忌とされているので、投与にあたっては保護者からのインフォームドコンセントをとること。

メチルキサンチン製剤の問題点としては、不応の無呼吸発作が 30~40% あることや、メチルキサンチンには、脳虚血の際に神経保護作用を持つアデノシンに対して拮抗性があるため、組織の低酸素性障害を助長する恐れが指摘されている²⁾ ことなどがある。

2) ドキサプラム(ドブラム®)

メチルキサンチン製剤に抵抗性の無呼吸に用いられることが多い。呼吸中枢への直接作用と化学受容体を介する間接作用とがある。1.0 mg/kg/h 以上の比較的高用量で投与すると呼吸中枢への直接作用が起こり、それより低用量では末梢化学受容体を介する間接作用が中心となり呼吸刺激をされるとされる³⁾。

我が国では日本未熟児新生児学会からドキサプラムの投与指針が出されている⁴⁾ (表)。

0.2 mg/kg/h の持続点滴での投与は、有効血中濃度に達するのに 8~12 時間かかるので、1.5 mg/kg を 1 時間かけて負荷投与後に 0.2 mg/kg/h で持続点滴すると効果発現が早い⁵⁾。

この投与方法でメチルキサンチンに抵抗性の未熟児無呼吸発作の約 80% に有効である。

V. 新生児

3. CPAP(持続陽圧呼吸)療法

人工呼吸器あるいは専用の DPAP 装置を用い、鼻ブロングにより 3~5 cmH₂O の持続陽圧をかける。

4. 人工換気療法

以上の治療に抵抗性のものには気管内挿管し、必要最低限の換気設定(最大吸気圧 8~12 cmH₂O, 呼気圧 2~3 cmH₂O)で人工呼吸器による呼吸管理を行う。

文献

- 1) Kuzemko JA, Paala J: Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. Arch Dis Child **48**: 404,

1973

- 2) Schmidt B: Methylxanthine therapy in premature infants: Sound practice, disaster, or fruitless byway? J Pediatr **135**: 526, 1999
- 3) Hirsh K, Wang SC: Selective respiratory stimulating action of doxapram compared to phenyletetrazol. J Pharmacol Exp Ther **189**: 1-11, 1974
- 4) 山崎俊夫, 小泉武宣, 宮本聡美, 他: 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム(ドプラム®)の投与指針. 未熟児新生児誌 **10**: 105-109, 1998
- 5) 山崎俊夫: 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性に関する研究. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業研究報告書, 2006

* * *

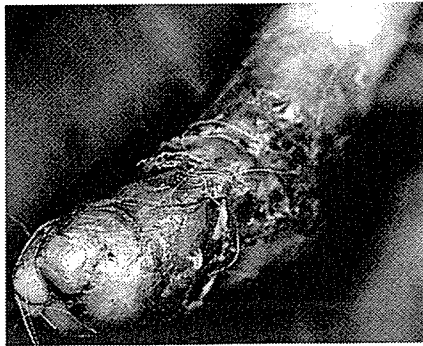


図4 先天性表皮水疱症

天奇形を伴う魚鱗癬症候群に留意する。初期治療では、皮膚からの水分喪失に対し補液や保育器内の加湿を行う。経口レチノイド内服や尿素軟膏外用を行い皮膚保護に努める。

③先天性皮膚欠損：出生児より限局性に皮膚の欠損を認める。好発部位は頭部であり、表皮～真皮・皮下脂肪織までのさまざまな程度で欠損する。原因は明らかではない。通常対症療法のみで瘢痕治療する。欠損部位が大きな場合、形成外科的な治療を考慮する。

5) 感染性皮膚疾患

①ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (staphylococcal scalded skin syndrome : SSSS)：発熱とともに全身に広がる猩紅熱様紅斑が生じ、さらに水疱形成し、表皮剝離に至る。ニコルスキー現象陽性。黄色ブドウ球菌の外毒素である表皮剝脱毒素により生じる。治療には、 β ラクタム薬の内服あるいは点滴静注を行う。MRSAによるものが散見され、

細菌培養を提出し感受性のある抗菌薬を選択する。

②新生児 TSS 様発疹症 (neonatal TSS-like exanthematous disease : NTED)：発熱・発疹・血小板減少を三徴とする早期新生児発疹症。黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原性外毒素 (TSST-1) による。発熱に引き続き、径 2～3 mm の融合する丘疹状紅斑が全身に広がる。軽症例では対症療法のみで速やかに軽快するが、早産児では無呼吸発作や腹満などの症状もみられ時に重症化する。中等症以上では抗菌薬や、 γ -グロブリンを投与する。

■ 説明のポイント

①新生児の発疹の多くは生理的な変化であり、とくに治療を必要とせず治療することを説明する。

②新生児の顔面にできる母斑は美容上の問題から保護者に多くの不安を与えるものである。顔面や目立つ部位の大きな皮疹は児の精神発達上にも影響するため、早期に予想される経過を説明する。希望があれば、専門医紹介を行い具体的な治療スケジュールを説明する。

文 献

1) 手塚 正：母斑，血管腫。Derma 93：72-78，2004

著者連絡先

〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577
川崎医科大学小児科 2 講座
尾内一信

合併症母体から 出生した児の管理

Management of infants with maternal illness

やまざき としお
山崎 俊夫

藤田保健衛生大学医学部小児科

はじめに

新生児に異常をきたすことのある母体合併症には、疾患そのものが胎児の成長を阻害したり、奇

形を誘発したりするものと、母体から胎児へ胎盤を通過して移行する IgG 抗体が胎児の抗原を攻撃して、胎児・新生児に病気をもたらすものがある。前者の代表的な疾患は糖尿病であり、後者には、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、重症筋無力症 (MG)、甲状腺機能亢進症および低下症、全身性エリテマトーデス (SLE) などがある。

本稿では、これらの合併症母体から出生した新生児にみられる異常と、その治療の実際について概説する。

■ おもな母体合併症と新生児の管理

1) 糖尿病

糖尿病の母体から出生した新生児 (infant of diabetic mother, 以下 IDM と略す) にしばしばみられる異常には、巨大児、それに伴う仮死・分娩外傷、先天性心奇形、肥厚性心筋症、呼吸窮迫症候群 (以下、RDS と略す)、低血糖症、低カルシウム血症、多血症、高ビリルビン血症、子宮内発育不全 (IUGR) などがある。このうち临床上、頻度の高い合併症は低血糖症であるが、症候性低血糖症の神経学的予後は不良なため、早期の治療が必要となる。

2) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

ITP 妊婦の体内で産生された抗血小板自己抗体のうち、IgG 型抗体が経胎盤的に胎児に移行し、胎児の血小板を感作し、10 ~ 50 % の新生児に一過性血小板減少症をひきおこす。この血小板減少は、出生前から出生後数日間みられる。

3) 重症筋無力症 (MG)

MG の母体から胎盤移行した抗 AChR 抗体が児の AChR に働いて、約 10 ~ 20 % に新生児一過性 MG がおこる。哺乳障害、呼吸障害、弱い泣き声などの症状が、通常は生後 24 時間以内にみ

られ、大部分は約 3 週間で軽快するが、10 ~ 15 週まで持続する場合もある。

4) 甲状腺機能亢進症・低下症

甲状腺機能亢進症の妊婦の血中甲状腺刺激抗体 (TSAb) は、胎盤を移行し胎児血中に流入し、新生児一過性甲状腺機能亢進症 (新生児バセドウ病) を約 1 ~ 2 % におこす。

症状としては、易刺激性、頻脈、多汗、多呼吸、振戦、眼球突出、甲状腺腫、呼吸障害、心不全などがあり、抗体が低下する生後 1 ~ 2 カ月まで続くことがある。

一方、萎縮性甲状腺炎あるいは特発性粘液水腫の妊婦では、TSBAbs が胎盤を移行して、新生児に一過性甲状腺機能低下症をひきおこすことがある。症状は、低体温、呼吸障害、哺乳力不良、胎便排泄遅延、腹部膨満、嘔吐、黄疸などであるが、本症の知能予後はクレチン症に比べ悪いとされる。

5) 全身性エリテマトーデス (SLE)

抗 SS-A 抗体陽性の母体からの出生児におこる病態としては、新生児ループス (以下、NLE と略す) があり、自己抗体の上昇と、皮疹、血小板減少、溶血性貧血、先天性房室ブロックなどの症状がみられる。皮疹、血小板減少、貧血などは一

表 おもな母体合併症と新生児の管理

母体合併症	おもな新生児異常	新生児の管理
糖尿病	低血糖症、巨大児、仮死、分娩外傷、先天性心疾患、肥厚性心筋症、呼吸窮迫症候群、低カルシウム血症、多血症、高ビリルビン血症、子宮内発育不全	ブドウ糖輸液、早期授乳、部分交換輸血、人工サーファクタント補充療法など
特発性血小板減少性紫斑病	新生児一過性血小板減少性紫斑病 (血小板減少、頭蓋内出血、出血傾向など)	γ-グロブリン療法、交換輸血、ステロイド投与
重症筋無力症	新生児一過性重症筋無力症 (哺乳障害、呼吸障害、弱い泣き声など)	抗コリンエステラーゼ薬、人工換気療法、交換輸血、γ-グロブリン療法
甲状腺機能亢進症	新生児一過性甲状腺機能亢進症 (易刺激性、頻脈、多汗、多呼吸、振戦、眼球突出、甲状腺腫、呼吸障害、心不全など)	ヨウ化カリウム液、抗甲状腺薬、β遮断薬
甲状腺機能低下症	新生児一過性甲状腺機能低下症 (低体温、呼吸障害、哺乳力不良、胎便排泄遅延、腹部膨満、嘔吐、黄疸)	甲状腺薬
全身性エリテマトーデス	新生児ループス (皮疹、血小板減少、貧血、房室ブロック)、子宮内発育不全、呼吸窮迫症候群	ステロイド療法、人工サーファクタント補充療法、ペースメーカー

過性であるが、房室ブロックは持続することが多い。高度の房室ブロックは、胎児期から存在すると、胎児心不全、胎児水腫などがおこり、胎児死亡の原因となり、出生後は他のNLEの症状とは異なり不可逆的である。

母体血中の抗リン脂質抗体は、胎盤や脱落膜に血栓を形成し、胎盤機能不全から子宮内発育不全をひきおこしたり、胎児に移行した抗体が肺サーファクタント活性に影響し、新生児に呼吸障害をおこすことがある。

■ 治療の実際

1) 糖尿病母体から出生した新生児 (IDM)

IDM, 中でも heavy-for-dates 児では、生後早期から頻回の血糖測定をし、低血糖があればブドウ糖の輸液を行う。また、低血糖の予防のためにできるだけ早期に授乳を開始する。

仮死、分娩外傷には対症療法を行い、RDSには人工サーファクタント補充療法を含む呼吸管理をする。多血症による過粘度症候群には部分交換輸血を行う。

2) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

5万/ μ l以下の血小板減少症に対しては、インタクト型 γ -グロブリン製剤(ヴェノグロブリン-IH[®]など)400 mg/kgを、3~5日間点滴静注する。これで反応が悪い場合には、抗体を除去する目的で交換輸血を行い、さらに遷延する場合には、プレドニゾロン2 mg/kg/日の経口投与を行う。血小板輸血は無効なことが多い。

3) 重症筋無力症 (MG)

抗コリンエステラーゼ薬(哺乳30分前にネオスチグミン0.1 mg/kg筋注、あるいは哺乳1.5~2時間前に0.5~1 mg/kg経口)の投与をする。呼吸障害が強い場合には、人工換気療法が必要となることもある。また、このような重症型には、交換輸血や γ -グロブリン療法が有効なこともある。

4) 甲状腺機能亢進症・低下症

新生児一過性甲状腺機能亢進症で症状が強いときには、速効性のある10%ヨウ化カリウム液

(ヨード約5 mg/滴)6~8滴/日を分3で経口投与する。また、抗甲状腺薬としては、プロピルチオウラシル(PTU)5~10 mg/kg/日、あるいはチアマゾール(MMI)0.5~1 mg/kg/日を分3で投与する。心不全症状があるときには、プロプラノロール2 mg/kg/日や、インデラル1 mg/kg/日を分2で投与する。

新生児一過性甲状腺機能低下症の治療には甲状腺薬(チラージンS[®])10 μ g/kg/日を1日1回投与する。

5) 全身性エリテマトーデス (SLE)

NLEは一般的には予後は良好だが、顕著な白血球減少、血小板減少にはステロイドの投与をする。また、完全房室ブロックはペースメーカー治療の適応となる。RDSがあればサーファクタント補充療法を行う。

■ 治療のエビデンス

①RDSに対するサーファクタント補充療法は、ランダム化比較試験により治療効果が確立されている。他の症状に対する治療は、これまでの非実験研究などにより一般化された治療法である。

②ITPに対する γ -グロブリン療法、ステロイド療法ともに、非実験研究に基づいた治療法である。

③重症筋無力症(MG):非実験研究に基づいた治療法である。

④甲状腺機能亢進症・低下症:非実験研究に基づいた治療法である。

⑤SLE:非実験研究に基づいた治療法である。

■ 説明のポイント

1) 糖尿病母体から出生した新生児 (IDM)

①IDMには、巨大児、仮死、分娩外傷、先天性心奇形、肥厚性心筋症、呼吸窮迫症候群(RDS)、低血糖症、低カルシウム血症、多血症、高ビリルビン血症、子宮内発育不全(IUGR)など、さまざまな合併症がある。

②もっとも頻度の高いのは低血糖症であり、症候性低血糖症の予後は悪いので、出生後は頻回の

血糖測定が必要である。

③低血糖が認められた場合には、ただちにブドウ糖の輸液を行う。また、低血糖の予防のために、できるだけ早期から授乳を開始する。

2) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

①ITPの母親からの出生児は、抗血小板抗体が胎盤を通過して移行するため、一過性の血小板減少症がおこることがある。

②5万/ μ l以下の血小板減少があると、頭蓋内出血などの重篤な臓器出血の危険があるため、抗体を除去する目的でまず γ -グロブリン大量療法を行い、無効なら交換輸血、ステロイド療法などを行う。

3) 重症筋無力症 (MG)

①哺乳不良、呼吸障害などの新生児MGの症状に対して、抗コリンエステラーゼ薬を投与する。

②呼吸障害が強い場合には人工換気療法、交換輸血などが必要となることもある。

4) 甲状腺機能亢進症・低下症

①新生児一過性甲状腺機能亢進症では、抗甲状

腺薬の内服をする。

②心不全の徴候がある場合には、速効性のあるヨード剤を投与するとともに、 β 遮断薬を併用する。

③新生児一過性甲状腺機能低下症の知能予後はクレチン症に比べ悪いので、児のTSBA_bが陰性化するまで甲状腺薬を服用させる。

5) 全身性エリテマトーデス (SLE)

①NLEで著明な白血球減少、血小板減少がある場合には、ステロイドを投与する。

②NLEの完全房室ブロックは不可逆性であることが多いので、ペースメーカーが必要である。

— 文 献 —

1) Killam AP: The impact of maternal illness. Neonatology, Lippincott, 184, 1994

著者連絡先

〒470-1192 愛知県豊明市番掛町田楽ヶ窪 1-98
藤田保健衛生大学医学部小児科
山崎俊夫

奇形・染色体異常の 遺伝カウンセリング

Genetic counseling of congenital malformation
syndromes and chromosomal abnormalities

こしょうとも き
古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

はじめに

先天奇形症候群とは、先天的な機序により、外表奇形、複数の臓器の構造的・機能的異常、および成長・発達障害などの症状を伴う症候群である。染色体異常症は、その中で、病因が染色体の数的異常あるいは構造異常に基づくものである。数的異常は異数性異常と倍数性異常に分類され、異数性異常には21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーなどの常染色体異常とTurner症候群、Klinefelter症候群などの性染色体異常が、倍

数性異常はトリプロイディー（3倍体）などが含まれる。不均衡型構造異常には欠失、重複、不均衡型相互転座、環状染色体、同腕染色体、隣接遺伝子症候群などが含まれる。

先天奇形症候群、染色体異常症を有する児の遺伝カウンセリングは、診断・告知、治療・健康管理・療育・福祉に関するアドバイス、家族計画上の相談を含む包括的なものである。これらのプロセスにおいて、つねに両親の心理的負担への配慮が必要となる。一般の小児科診療では対応しきれない場合もあると思われ、必要に応じ、臨床遺伝専門医への紹介を考慮する。平成16年に告示された、厚生労働省『医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン』には「医療機関等が、遺伝学的検査を行う場合には、臨床遺伝学の専門的知識を持ち、本人及び家族等の心理社会的支援を行うことができる者により、遺伝カウンセリングを実施する必

Difference in Autonomic Nervous Control between Ventricular Septal Defect and Atrial Septal Defect Based on Heart Rate Variability

TADAYOSHI HATA, M.D., PH.D.,* SEIKO MANO,+ MASAFUMI KUSUKI,* HIDEAKI MATSUURA,+ MASAFUMI MIYATA, M.D., PH.D.,# TOSHIO YAMAZAKI, M.D., PH.D.,# and SYUNJI NAGAOKA, PH.D.§

From the *Division of Clinical Pathophysiology, Graduate School of Health Sciences, †Division of Clinical Laboratory, ‡Department of Pediatrics, School of Medicine, and §Division of Physiology, Graduate School of Health Science, Fujita Health University, Toyoake, Aichi, Japan

Background: We hypothesized that patients with atrial (ASD) and ventricular septal defects (VSD) have similarly reduced heart rate variability (HRV) since both defects cause similar increases in pulmonary blood flow and right ventricular filling pressure. We examined the correlation between HRV and respiratory frequency (RSA) characteristics and left-to-right shunt ratio (Qp/Qs) measured by Doppler echocardiography.

Methods: The study included 83 patients with diagnoses of ASD (n = 43) or VSD (n = 40). The electrocardiogram and respiratory waves were recorded during Doppler echocardiography test, and HRV was measured to calculate the low frequency (LF), high frequency (HF), total frequency (TF), and RSA components, and the LF/HF, RSA/TF, and LF/RSA ratios. Qp/Qs was calculated from Doppler echocardiography and its relationship with HRV parameters was examined by multivariate analysis.

Results: There was a positive correlation between Qp/Qs and LF/RSA in the ASD group, and a negative correlation in the VSD group. In contrast, Qp/Qs correlated negatively with RSA/TF in the ASD group, and positively in the VSD group.

Conclusion: Different effects of respiratory vagal activity on HRV were observed in patients with ASD versus VSD. (PACE 2007; 30:S212–S214)

atrial septal defect, ventricular septal defect, respiratory vagal tone, left-to-right shunt

Introduction

Indices of heart rate variability (HRV) are reduced in children with congenital heart disease and left-to-right shunt, with the change depending on the extent of hemodynamic disturbances, expressed by variables such as elevated right ventricular (RV) filling pressure, and pulmonary arterial hypertension.^{1–3} We hypothesized that patients with atrial (ASD) or ventricular septal defects (VSD) have similarly reduced HRV since both defects increase pulmonary blood flow. However, there may be differences in left-to-right shunt volume and level between ASD and VSD, which produce different hemodynamic properties. Therefore, we measured the ratio of pulmonary to systemic flow (Qp/Qs) by Doppler echocardiography and the HRV on simultaneous recordings. Based on these observations, we studied the influence of Qp/Qs on HRV in patients with ASD and VSD.

Patient Population and Methods

The study included 43 patients with ASD and 40 patients with VSD. In all patients the medi-

cal history was limited to the cardiac malformation. The baseline characteristics of the two study groups are shown in Table 1. Patients underwent continuous monitoring and recording of respiratory movement using an impedance pneumogram, and the heart rate was derived from an electrocardiogram used as a monitoring system during the echocardiographic examination. Acknowledge version 3.5 software (Biopac Systems, Goleta, CA, USA) was used for data acquisition and analysis.

HRV and Respiratory Wave

The frequency analysis for measurement of HRV was performed at intervals of 120 seconds. Power spectra for HRV were obtained, using the autocorrelation fast Fourier transformation (FFT) method. Low frequency (LF 0.036–0.146 Hz), high frequency (HF 0.146–0.390 Hz), respiratory frequency (RSA: a respiratory frequency band with a width of 0.3 Hz, matching the RSA of patients), and total frequency (TF 0.036–2.0 Hz) components were calculated from the HRV power spectra. Normalized ratios for LF/HF, LF/RSA, and RSA/TF were compared with Qp/Qs in patients with ASD and VSD.

Echocardiography

A two-dimensional pulsed Doppler echocardiographic method was used to measure the

Address for reprints: Tadayoshi Hata, M.D., Ph.D., Division of Clinical Pathophysiology, Graduate School of Health Sciences, Fujita Health University. Fax: 81-562-93-2524; e-mail: thata@fujita-hu.ac.jp

Table 1.
Baseline Characteristics of the Two Study Groups

	ASD	VSD	P
Age (years)	4.6 ± 3.6	4.1 ± 6.4	0.087
Weight (kg)	13.5 ± 4.6	12.9 ± 8.7	0.103
Heart rate (bpm)	82.6 ± 24.2	78.8 ± 26.4	0.072
Respiratory rate, breath per min	23.5 ± 12.4	24.9 ± 10.7	0.871
Qp/Qs	2.27 ± 0.98	1.97 ± 0.86	0.058
Low frequency (ms ²)	376.4 ± 431.8	590.3 ± 610.7	0.079
High frequency (ms ²)	180.8 ± 188.5	392.1 ± 365.8	0.002
Respiratory frequency (ms ²)	448.6 ± 353.7	748.7 ± 640.9	0.011
Total frequency (ms ²)	1063.1 ± 837.9	1514.3 ± 1262.4	0.067
Low frequency/high frequency	3.01 ± 2.73	2.12 ± 1.84	0.121
Low frequency/respiratory frequency	1.12 ± 1.38	1.13 ± 1.10	0.963
Respiratory frequency/total frequency	0.45 ± 0.16	0.51 ± 0.30	0.249

Values are means ± SD.

Qp/QS = pulmonary to systemic blood flow ratio.

pulmonary to systemic blood flow ratio, using a SONOS-7500 instrument (Phillips, Medical System, Andover, MA, USA).

Statistical Analysis

Results are presented as means ± SD. The dependence of LF/HF, LF/RSA, and RSA/TF on Qp/Qs was analyzed by linear regression. Statistical analysis was performed with JMP (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) using paired Student's *t*-test. *P* < 0.05 was considered statistically significant.

Results

In the frequency domain of the heart rate statistics (Fig. 1), the LF/HF ratio correlated weakly but positively with Qp/Qs in both groups (ASD, *r* = 0.6, *P* < 0.001; VSD, *r* = 0.47, *P* = 0.003). The LF/RSA ratio also correlated positively with Qp/Qs in the ASD group (*r* = 0.65, *P* < 0.0001), though it was weakly and negatively correlated with Qp/Qs in the VSD group (*r* = 0.41, *P* = 0.008). There was a negative correlation between RSA/TF ratio and Qp/Qs in ASD patients (*r* = 0.58, *P* < 0.0001), and a positive correlation between RSA/TF and Qp/Qs in the VSD group (*r* = 0.58, *P* < 0.001).

Discussion

RV pressure overload decreases HRV, and vagal activity is reduced in ASD.^{2,3} Kul Yum and Su Kim found that an increase in pulmonary arterial pressure due to increased Qp/Qs causes a decrease in HRV in VSD.⁴ These observations are particularly noteworthy. While a left-to-right shunt causes RV overload with both types of malformations, the effects of pressure and volume overload on the

right atrium versus RV seems to be different, and it is likely that the changes in HRV are due to differences in neural input into the sinus node.

In the current study, left ventricular function decreased as Qp/Qs increased in both groups, which might stimulate sympathetic activity.⁵ Therefore, this might best be described as an increase in the LF component. The efficiency of pulmonary gas exchange is improved by RSA, suggesting that it plays an active physiologic role.⁶ The normalized frequency ratios, LF/RSA and RSA/TF, showed an increased respiratory vagal input associated with an increase in Qp/Qs in patients with VSD. These changes are not necessarily in conflict with the observations of Kul Yum and Su Kim,⁴ since patients with pulmonary hypertension were not included in our study.

In patients with ASD, respiratory vagal activity estimated from LF/RSA and RSA/TF was attenuated, with an increase in Qp/Qs. The circulating blood volume is related to HRV, and respiratory changes in the venous return increase in a small heart during the neonatal period, a mechanical phenomenon that might increase atrial compliance.⁷ Based on this hypothesis, the right atrium is exposed to persistently low pressure and volume overload as the shunt volume increases, suggesting that compliance itself is reduced. Ferguson et al. reported that the mean right atrial pressure and capacity did not change, even when inspired gas or the Valsalva maneuver was used in patients with ASD, compared to healthy children, confirming the absence of an influence of respiration-induced changes on pleural pressure.³ These findings suggest that autonomic regulation in ASD differs from that in VSD. While sympathetic tone