

また心筋再分極過程の安定性を示す QT variability index、および QT variability ratio を低下させなかった。

最近の研究から、頸動脈小体や脳幹部神経細胞には酸性 pH 感受性の K⁺チャンネルが存在することが示され (Nature Neuroscience, 1999. J Neurosci 2007)、このチャンネルは pH の変化を感受して閉鎖することで細胞膜を脱分極させ、細胞内への Ca²⁺流入に依存した細胞内のシグナル伝達を行う。この頸動脈小体細胞の興奮が呼吸中枢を刺激すると考えられている。これよりドキサプラムはこの pH 感受性 K⁺チャンネル (TASK-1, TASK-3) を遮断し呼吸中枢を刺激すると推測されている (CNS Drug Reviews 2006)。

一方、ドキサプラムの心臓刺激伝導系に対する抑制機序については、現在のところ TASK-1, TASK-3 チャンネルが心筋細胞に存在するか否かは明らかではない。ただし、これまでの臨床経験からは本剤が房室結節の伝導を抑制することや再分極時間を延長させることより、心筋の K⁺チャンネルや Ca²⁺チャンネル機能を抑制すると推測されてきた。しかしながら、新生児では心筋の Ca²⁺チャンネル機能が未熟であり様々な Ca²⁺チャンネル遮断剤の影響を受けやすいことが知られ、Ca²⁺に依存した K⁺チャンネルも未熟であることを考慮すると、過去の有害事象は生体機能が未熟な新生児に対して、本剤の持つ多彩なイオンチャンネル抑制作用が誘発した可能性が示唆される。事実、前年度の研究結果で示したように、低用量 (0.2mg/kg) ではラットおよびヒト新生児の房室伝導や心筋再分極過程を抑制しないことが判明している。(Miyata M, Hata, T et al. J. Perinat. Med. 2007)。

今回、吸入麻酔剤の中でもイオンチャンネル抑制作用の少ないセボフルランを用いて実験を行った。セボフルランは哺乳類心筋細胞の一過性外向き電流(Ito)を抑制し活動電位を延長することが示され、また内向き Ca²⁺電流に対する抑制作用も有すると考えられている。セボフルラン麻酔下におい

て、ドキサプラムは投与量依存性に心筋再分極時間を遅延させた。作用チャンネルを識別することは不可能であるが、TASK-1, TASK-3 等の K⁺チャンネルないし、その他の K⁺チャンネルを抑制することが推測された。この機序については今後の研究に委ねられる。

E. 結論

本研究結果からは、過去に示された心刺激伝導系に関する有害事象はドキサプラムの高用量投与に起因することが強く推測された。しかし、心筋の再分極過程の変動を QT variability index を用いて検討した結果、ドキサプラムは高用量でも RR 間隔と QT 時間の変動の相関性を悪化させることなく、不整脈を誘発しないことが示された。

本研究機構により、低出生体重児の無呼吸発作に対する低用量ドキサプラムの安全性および有効性の検証が進んだと考えられた。

F 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Hata T, Mano S, Kusuki H, Matsuura H, Miyata M, Yamazaki T, Nagaoka S. Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability. Pacing and Clinical Electrophysiology 30: 2007. 212-214.
- 2) Miyata M, Hata T, Kato N, Takeuchi M, Mizutani H, Kubota M, Yamazaki T. Dynamic QT/RR relationship of cardiac conduction in premature infants treated with low-dose doxapram hydrochloride. J Perinat Med. 35. 2007. 330-333.
- 3) 畑忠善、宮田昌史 房室解離 循環器症候群 (第二版) I, III.不整脈 日本

臨床 新領域別症候群シリーズ
No.4.2007. 556-559.

- 4) 畑忠善、楠木啓史 補充収縮 循環器症候群 (第二版) I、III.不整脈 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.4.2007. 583-585.

2. 学会発表

- 1) 楠木啓史、細井美沙、長岡俊治、宮田昌史、山崎俊夫、畑忠善 Heart rate and QT variability analysis with postnatal growth.第84回日本生理学会 2007 大阪
- 2) 細井美沙、楠木啓史、真野聖子、長岡俊治、宮田昌史、山崎俊夫、畑忠善 Increased pulmonary blood flow modulated the QT/RR relation in patients with atrial septal defect 第84回日本生理学会 2007 大阪
- 3) 野村裕子、畑忠善、富安麻友、入倉充、入江徹美、長岡俊治 Effects of doxapram HCl concentration in the blood on cardiac conduction system 第84回日本生理学会 2007 大阪
- 4) 畑忠善、楠木啓史、細井光沙、長岡俊治、宮田昌史、山崎俊夫 短絡量に変調される心房中隔欠損症の心筋再分極過程の検討 第43回日本小児循環器学会学術総会 2007 東京
- 5) 楠木啓史、畑忠善、細井光沙、真野聖子、松浦秀哲、長岡俊治、荒川章子、矢田智美、伊藤裕子、久野由紀子、長川朋美、和田恵美、村田尚子、岩村由香利、高須賀広久 心房中隔欠損症における心筋再分極過程の検討 第8回愛知県医学検査学会 2007 半田
- 6) 細井光沙、楠木啓史、真野聖子、松浦秀哲、高須賀広久、長岡俊治、畑忠善 心房中隔欠損症における心筋再分極過程の検討 第2回日本臨床検査学教育学会 2007 香川
- 7) 楠木啓史、細井光沙、真野聖子、松浦秀哲、高須賀広久、長岡俊治、畑忠善 QT variability の生後変化 第2回日本臨床検査学教育学会 2007 香川

- 8) 畑忠善、細井光沙、楠木啓史 川崎病における QT variability index の変動 第24回日本心電学会 2007 名古屋

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎俊夫	新生児の予後	飯沼一字 他 編	小児科学・新生児学テキスト 第5版	診断と治療社	東京	2007	721-724
山崎俊夫	消化器疾患	飯沼一字 他 編	小児科学・新生児学テキスト 第5版	診断と治療社	東京	2007	780-787
Yamazaki T et al	Effects of low-dose doxapram infusion on cerebral hemodynamics in infants with apnea of prematurity	Hajek Z, Zoban P	Proceeding of 8th World Congress of Perinatal Medicine	Medimond	Italy	2007	815-818
北島博之	第11章 安心して子育てを始めるために 松岡悦子編 産む・産まない・産めない	松岡悦子 編	女性のからだど生きかた読本	講談社	東京	2007	220-235
北島博之	新生児感染症	岡部信彦 編	小児感染症学	診断と治療社	東京	2007	181-190

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyata M et al	Dynamic QT/RR relationship of cardiac conduction in premature infants treated with low-dose doxapram hydrochloride	J.Perinat.Med	35	330-333	2007
山崎俊夫	NICUでよく使われる薬剤	Neonatal Care	秋季増刊号	358-366	2007
山崎俊夫	無呼吸	周産期医学	第37巻増刊号	380-384	2007
Hata T et al	Difference in autonomic nervous control between ventricular septal defect and atrial septal defect based on heart rate variability.	Pacing and Clinical Electrophysiology	30	212-214	2007
畑 忠善 他	房室解離	日本臨床	新領域別症候群シリーズ No.4	556-559	2007
畑 忠善 他	補充収縮	日本臨床	新領域別症候群シリーズ No.4	583-585	2007

北島博之	新生児集中治療 (NICU) 部門サーベイランス 特集. 病院感染対策にかかわるサーベイランス	Medical Technology	35	485-492	2007
Nagaya K et al	The corrected blood urea nitrogen predicts the developmental quotient of extremely low-birth-weight infants at the corrected age of 36 months.	Early Hum Dev	83	285-291	2007
Tanaka Y et al	Inhaled nitric oxide therapy decreases the risk of cerebral palsy in preterm infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn.	Pediatrics	119	1159-1164	2007
Namba F et al	Utility of a new transcutaneous jaundice device with two optical paths in premature infants	Pediatrics International	49	497-501	2007
北島博之	Allgrove症候群の臨床像を呈した超低出生体重児の1例	日本未熟児新生児学会雑誌	19	49-53	2007
北島博之	先天性気管狭窄・憩室症を合併した超低出生体重児の一例	日本周産期・新生児医学会雑誌	43	736-739	2007
北島博之	NICUにおける院内感染対策	小児科	48	197-204	2007
Utsuki T et al	Preclinical investigation of the topical administration of phenserine Transdermal flux, cholinesterase inhibition, and cognitive efficacy	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	321	353-361	2007
Karashima K et al	Prolongation of intrathecal and sciatic nerve blocks using a complex of levobupivacaine with maltosyl- β -cyclodextrin in rats	Anesthesia and Analgesia	104	1121-1128	2007

IV. 研究成果の刊行物・別冊

新生児の予後

ハードおよびソフト両面における周産期・新生児医療のめざましい発展に伴い、新生児の予後は年を追って改善している。かつては死亡率を低下させることが新生児医療の当面の目標であったが、今日の課題は“後遺症なき生存 intact survival”にあり、長期の発達予後を含めた quality of life (QOL) の向上に視点をおいた新生児のケアが実践されている。

A 新生児死亡率

近年の、新生児集中治療の普及により新生児の死亡率は顕著な改善を示している(図1)。なかでもわが国においては、2003年の周産期死亡率は3.6、早期新生児死亡率は1.2と諸外国と比較して抜きんできて低い(表1)。

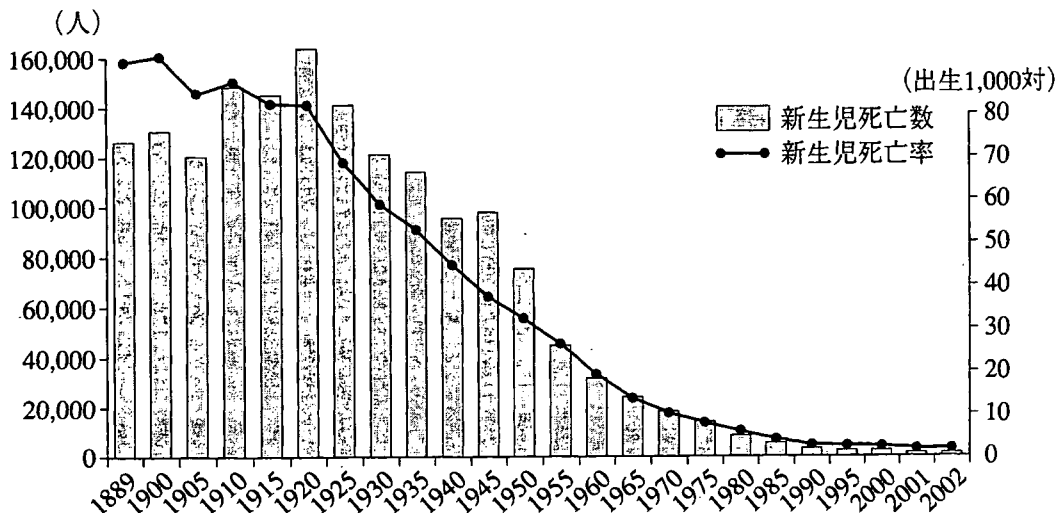
わが国で5年ごとに行われているハイリスク新生児医療調査によると、新生児死亡率は年を追って減少しており、これを出生体重区分別にみると、特に極低出生体重児において著明な改善がみられ、2002年には出生体重750~1,000gではついに10%を切るようになった(図2)。2005年の厚生労働省人口動態調査での早期新生児死亡率は、出生体重1,000~1,499gの極低出生体重児では、出生1,000対28.5、出生体重1,000g未満の超低出生体重児では出生1,000対131.9にまで低下している(表2)。

また、在胎期間別にみると、24週以降の低下は確実に著しいが、22~24週の区分での新生児死亡率は1990年65.8%、1995年68.8%、2000年65.1%と改善しているとはいえない。さらに、男女別に比較すると、男児の死亡率は女児より一貫して高いが、超低出生体重児においては1995年からの男児の改善が女児に比べ著しい(男児28.5%→19.9%、女児19.3%→15.6%)。

アメリカの多施設共同研究の成績でも、在胎25週未満の超早産児の死亡率は1991~1994年では63.1%だったものが、1995~1998年には56.7%と有意に低下しており、これは出生前の母体へのステロイド薬や抗菌薬の投与、生後のサーファクタント投与などの積極的な治療の効果によるものと考えられている。

一方、わが国の新生児の死因順位で、2002年に最も多かったのは「先天奇形、変形および染色体異常」で45.3%、次いで「周産期に特異的な呼吸障害および心血管障害」となっている(表3)。1988年までは「出産時外傷、低酸素症、分娩仮死およびその他の呼吸器病態」、「先天異常」の順であったが、1989年に入れ替わった。

図1—わが国の新生児死亡の変遷



(資料：厚生労働省：母子保健の主なる統計，2004)

表1 諸外国の周産期死亡率(年次別)

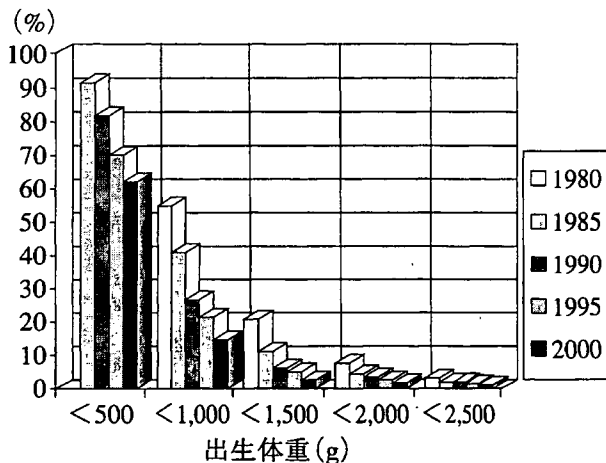
(単位: 出生1,000対)

年次 国名	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2003		
							周産期死亡率	妊娠満28週以後死産比	早期新生児死亡率
日本	21.7	16.0	11.7	8.0	5.7	4.7	3.6	2.4	1.2
カナダ	22.0	14.9	10.9	8.7	7.7	7.0	6.2 ⁷⁾	3.2	2.9
アメリカ	27.8	20.7	14.2	11.2	9.3	7.6 ³⁾	7.1 ⁶⁾	3.3	3.8
デンマーク	18.0	13.4	9.0	7.9	8.3	7.5	8.0 ³⁾	4.8	3.2
フランス	20.7	18.3	13.0	10.8	8.3	6.6	6.6 ⁶⁾	4.6	1.9
ドイツ ¹⁾	26.7	19.4	11.6	7.9	4.9	6.9	6.9 ⁶⁾	4.0	2.9
ハンガリー	34.5	31.6	23.1	19.0	14.3	9.0	9.6 ⁸⁾	5.7	3.9
イタリア	31.7	24.1	17.4	13.5	10.6	8.9	6.7 ⁴⁾	3.6	3.1
オランダ	18.8	14.0	11.1	9.9	9.7	8.9	7.9 ⁵⁾	4.9	3.0
ポルトガル	40.6	31.8	24.2	20.0	12.7	9.1	5.6 ⁸⁾	3.5	2.1
スウェーデン	16.5	11.1	8.7	7.3	6.5	5.3	5.7 ⁸⁾	3.8	1.9
イギリス ²⁾	23.8	19.9	13.4	9.9	8.2	7.5	8.2 ⁷⁾	5.3	2.9
オーストラリア	21.5	19.2	13.5	9.5	8.5	6.9	6.0 ⁷⁾	3.2	2.8
ニュージーランド	19.8	16.5	11.8	8.8	7.2	5.7 ⁴⁾	5.8 ⁷⁾	3.0	2.9

注) 国際比較のため周産期死亡率は妊娠満28週以後の死産数と早期新生児死亡を加えたものの出生1,000対を用いている。

- 1): 1990年までは、旧ドイツの数値である。
 - 2): 1980年までは、イングランド・ウェールズの数値である。
 - 3): 妊娠満28週以後の死産比、早期新生児死亡率共に、1996年。
 - 4): 妊娠満28週以後の死産比、早期新生児死亡率共に、1997年。
 - 5): 妊娠満28週以後の死産比、早期新生児死亡率共に、2000年。
 - 6): 妊娠満28週以後の死産比、早期新生児死亡率共に、1999年。
 - 7): 妊娠満28週以後の死産比、早期新生児死亡率共に、2001年。
 - 8): 妊娠満28週以後の死産比、早期新生児死亡率共に、2001年。
- (資料: WHO "World Health Statistics Annual" 2003 UN "Demographic Yearbook" 2003 日本 統計情報部「平成15年人口動態統計」)

図2 低出生体重児の新生児死亡率の年次推移



(資料: 日本小児科学会新生児委員会新生児医療調査小委員会, 2002)

B 長期予後

新生児の死亡率が改善するとともに、従来なら死亡していた重症児、ことに超低出生体重児が生存するようになり、最近では彼らの成長、精神運動発達、視力・聴力予後などの長期予後に視点がかけられるよ

うになっている。これらの評価は満1.5~2歳までは出生予定日から計算された修正月齢で行われるが、それ以降は暦年齢で行われる。

1 成長

低出生体重児の成長は、最終的には正常範囲に入るものが大部分である。しかし、出生体重が1,500g未満の極低出生体重児では正常児の身長、体重に追いつく(catch up)のに2年ほどかかる。この成長の加速は部位別には、頭囲、身長、体重の順にみられる。

低出生体重児のなかでも、在胎期間の割に出生体重が軽く、出生時の身長が低い **small-for-gestational age (SGA)** の児では、約90%は2歳までに catch up するが、残りの約10%は出生時の遅れを取り戻せず、大人になっても身長SDスコアが-2.0以下の低身長となる (**SGA 性低身長**)。最近、欧米ではこれらのSGA 性低身長のQOLの改善目的で成長ホルモンが投与されるようになり、わが国でも治療が行われている。

また、成熟児でも、脳性麻痺の合併など重度の脳障害児では成長の遅れをきたすものが多い。

表2—出生体重別の早期新生児死亡率，死亡数

出生体重 (g)	早期新生児死亡率(出生 1,000 対)			早期新生児死亡数		
	総数	男	女	総数	男	女
～999	131.9	145.5	117.6	440	249	191
1,000～1,499	28.5	30.7	26.1	144	80	64
1,500～1,999	12.1	9.8	14.4	161	65	96
2,000～2,499	2.2	2.2	2.3	179	78	101
2,500～2,999	0.5	0.5	0.4	191	98	93
3,000～3,499	0.2	0.2	0.2	115	62	53
3,500～3,999	0.3	0.3	0.3	37	23	14
4,000～4,499	0.8	0.5	1.3	9	4	5
不詳	174.2	216.2	135.8	27	16	11
総数	1.2	1.2	1.1	1,303	675	628

(資料：平成 15 年厚生労働省人口動態調査)

表3—死因順位第 10 位までの死因別新生児死亡の状況

死因順位 2002	死 因	新生児 死亡数	新生児 死亡率 (出生 1,000 対)	新生児死亡総数に 対する割合 (%)
	全 死 因	1,937	167.9	100.0
第 1 位	先天奇形，変形および染色体異常	878	76.1	45.3
2	周産期に特異的な呼吸障害および心血管障害	456	39.5	23.5
3	胎児および新生児の出血性障害および血液障害	141	12.2	7.3
4	妊娠期間および胎児発育に関連する障害	69	6.0	3.6
5	周産期に特異的な感染症	64	5.5	3.3
6	心疾患(高血圧性を除く)	56	4.9	2.9
7	敗血症	25	2.2	1.3
8	代謝障害	16	1.4	0.8
8	乳幼児突然死症候群	16	1.4	0.8
10	その他の新生物	10	0.9	0.5
10	他殺	10	0.9	0.5

(資料：厚生労働省：人口動態統計)

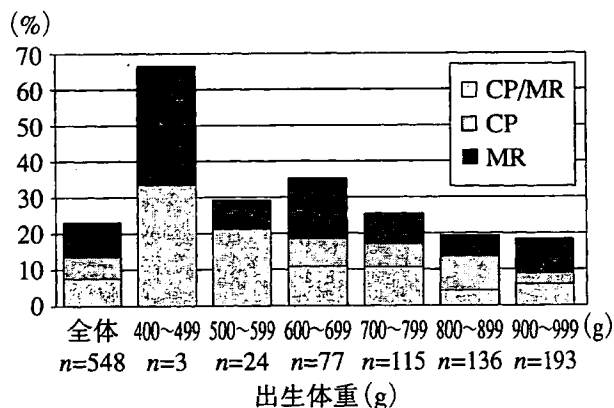
2 発達，合併症

わが国で 1990 年と 1995 年に出生した超低出生体重児の 6 歳時の発達予後調査結果によると，就学状況は普通学級への就学予定者はそれぞれ 83.2%，80% で，障害児学級が 4.9%，4%，養護学級が 5.3%，6%，就学猶予児が 0.9%，1%，未定が 5.7%，9% であった。

また，6 歳時の精神運動発達評価では，正常発達例が 1990 年出生児は 76.8%，1995 年出生児は 64.2% で，脳性麻痺と精神遅滞の重複例がそれぞれ 10%，10%，脳性麻痺が 13.5%，15.5%，精神遅滞 17.5%，20.3% と，この間に改善はみられていない。

これを出生体重群別にみると，800 g 以上のものでは脳性麻痺と精神遅滞の重複障害児の発生頻度は低くなり，正常発達例が 80% を超える(図 3)。さらに，

図 3—超低出生体重児の 6 歳時発達評価—出生体重別



CP：脳性麻痺，MR：精神遅滞，
CD/MR：CP と MR の重複合併。

図4—超低出生体重児の6歳発達評価—在胎週数別

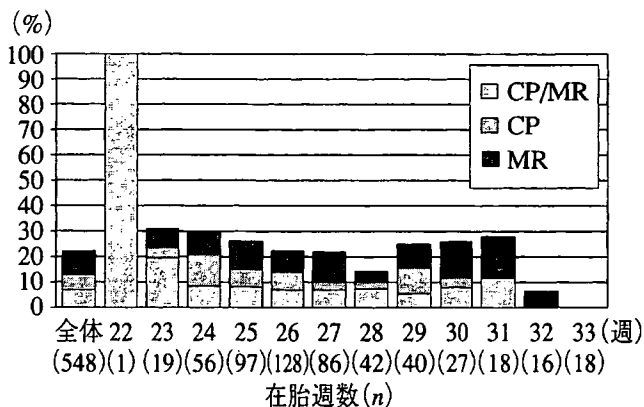


表4—脳性麻痺児74例の型と分類

計	74	
痙直型四肢麻痺	18	24.3%
痙直型両麻痺	20	27.0%
痙直型対麻痺	10	13.5%
痙直型片麻痺	16	21.6%
痙直型単麻痺	1	1.4%
弛緩型	2	2.7%
アトニーゼ型	1	1.4%
失調型	1	1.4%
混合型	3	4.1%
不明	2	2.7%

表5—知能発達検査法と評価結果

	計	正常	境界	異常
計	548	35.7%	65.1%	96 17.5%
WISC-R	144	90 62.5%	36 25.0%	18 12.5%
WIPPSI	52	23 44.2%	13 25.0%	16 30.8%
新版K式	43	20 46.5%	10 23.3%	13 30.2%
田中-Binet	22	9 40.9%	6 27.3%	7 31.8%
津守式	20	13 65.0%	3 15.0%	4 20.0%
その他	32	23 71.9%	5 15.6%	4 12.5%
主治医評価	235	179 76.2%	23 9.8%	33 14.0%

表6—障害・合併症発生率の比較

	1995年出生児 6歳時判定	1990年出生児 6歳時判定
聴力障害	0.5%	2.0%
てんかん	5.1%	5.8%
AD/HD	1.4%	3.3%
反復性呼吸器感染	7.6%	4.0%
喘息	10.7%	7.5%
在宅酸素療法	1.8%	0%

AD/HD：注意欠陥/多動性障害。

在胎期間別にみると、在胎24週までは正常発達例は70%未満で、脳性麻痺の発生率が20%以上であるが、在胎26週以上になると正常発達例が75%以上となり、重複障害児の割合も低下する。在胎27週以後になると、脳性麻痺の発生頻度は10%程度に低下するが、精神遅滞の発生頻度には差がなかった(図4)。

1990年度出生児の脳性麻痺児74例の型と分類は表4のようであった。

一方、1990年度出生児の知能発達評価では、65.1%は正常、17.5%は境界、17.3%が異常と判定された(表5)。

視力障害については、1990年度出生児では両眼失

明が0.7%、片眼失明が0.9%、弱視が12.6%、斜視が11.1%あり、両眼失明の12例中7例は脳性麻痺と精神遅滞を重複合併し、2例が精神遅滞を合併し、3例のみが正常発達であった。

また、聴力障害、てんかん、注意欠陥/多動性障害、反復性呼吸器感染症、喘息、在宅酸素療法などの障害や合併症の発生頻度は表6に示すとおりである。反復性呼吸器感染症、喘息、在宅酸素療法が増加傾向にあるのは、超低出生体重児のなかでもより未熟性の強い新生児が救命されるようになってきていることが要因と考えられる。

消化器疾患

新生児期の消化器疾患には、先天的なもの、後天的なものがあり、原因としては機能的なもの、器質的なものがある。臨床症状として代表的なものに、嘔吐、腹部膨満、排便の異常、時として呼吸困難などがあるが、これらが出生直後から出現するもの、授乳開始後に起こるもの、生後1週以上に現れるものなど様々である。いずれにせよ、緊急で手術を要する外科的疾患か、内科的疾患かを見極めることが最も重要である。

先天性疾患は、最近では胎児超音波検査によって出生前に疑診される例が増えてきたため、古典的な徴候がみられる前に精査、加療されることが多くなり、臨床経過が大きく様変わりしている。

1 真珠腫

cholesteatoma

新生児の歯齦や硬口蓋の正中部にしばしばみられる小嚢腫である。内容にケラチンが含まれるため白くみえる。病的意義はなく、数週間以内に自然に消失する。

2 初期嘔吐症(特発性嘔吐症)

initial vomiting

1 発生、病因

新生児期に嘔吐をきたす疾患のなかで最も頻度が高く、生後の一過性の消化管活動の適応障害によるものである。

2 臨床症状

成熟児に、生後48時間以内に始まる嘔吐で、吐物に血液、胆汁を混じらない。腹部膨満、排便障害はなく、全身状態は良好である。体重減少がみられる。

3 診 断

臨床症状や、血液検査、腹部X線像、頭部超音波あるいはCT検査などに異常がないことなどで他の病的嘔吐をきたす疾患を除外することによって診断する。

4 治 療

1~2日間絶食として、輸液を行う。胃管からの胃内容物の吸引量が減少し、色調が清明となり、腸蠕動音が良好に聴取されるようになったら授乳を再開する。

3 先天性食道閉鎖症

congenital esophageal atresia

1 発生、病因

胎生3~6週頃に起こる、前腸から気管、食道の分離・分化の過程における発生異常により、**気管食道瘻**が遺残したり食道が盲端に終わる。原因は不明である。出生3,000~5,000人に1人発生する。

2 病 型

Grossによる分類(図1)が最もよく用いられている。そのうちC型が最も多く、約85%を占める。

3 臨床症状

A, B, C, D型の食道閉鎖症では、胎児期に羊水の嚥下ができないため母体に羊水過多症が高頻度で認められる。出生後は唾液の口腔内の貯留がみられ、しばしば泡沫状となる。また、呼吸困難、チアノーゼ、嘔吐などもみられ、E型では哺乳時のチアノーゼ、喘鳴、呼吸困難が唯一の症状であることも多い。A型、B型では消化管内に空気が流入しないため腹部が陥没する。本症には心血管系など他の合併奇形を有するものが約30%ある。

4 診 断

母体に羊水過多症がある型では、胎児の超音波検査で正常と比べ小さな胃泡がみられる。出生後には、特有の臨床症状と、胃カテーテルが十分に挿入できないことなどから疑診し、単純X線検査でカテーテルが上部食道の盲端で反転する像(**coil up sign**)を認めることにより確定診断する(図2)。また、C型では胃泡の拡張がみられ、A型では腹部に空気のない**gasless abdomen**が認められる。E型は、新生児期に診断のつくことはまれであるが、水溶性造影剤による造影検査や、気管支ファイバー検査による気管食道瘻の存在の確認により行う。

5 治 療

外科的治療が行われるが、病型、出生体重、合併症などにより、一次的根治術が行われる場合と、まず胃瘻造設と気管食道瘻離断術を行い、後に食道吻合を行う多段階手術の適応となる場合とがある。

図1 — Gross の分類

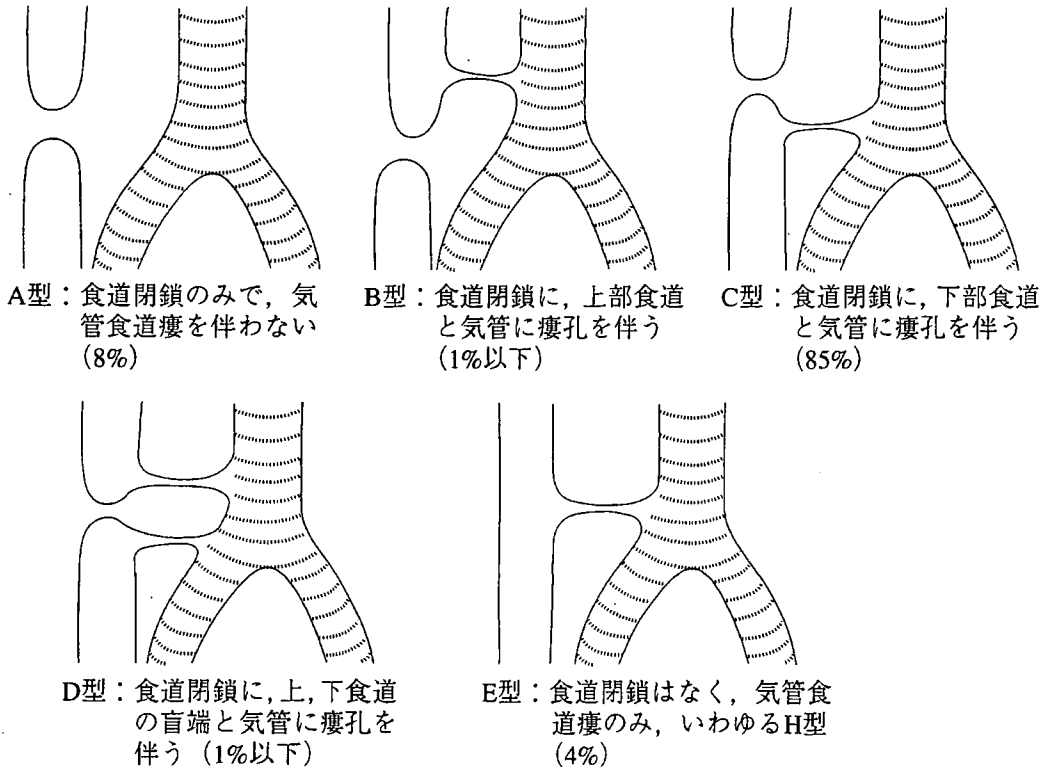
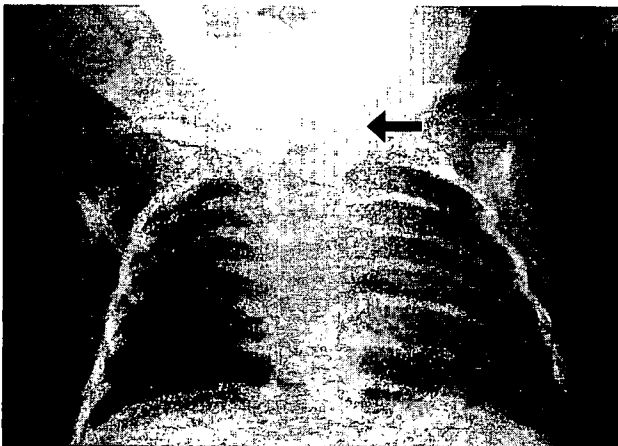


図2 — 食道閉鎖



挿入したカテーテルが，上部食道の盲端で反転する像 (coil up sign, 矢印).

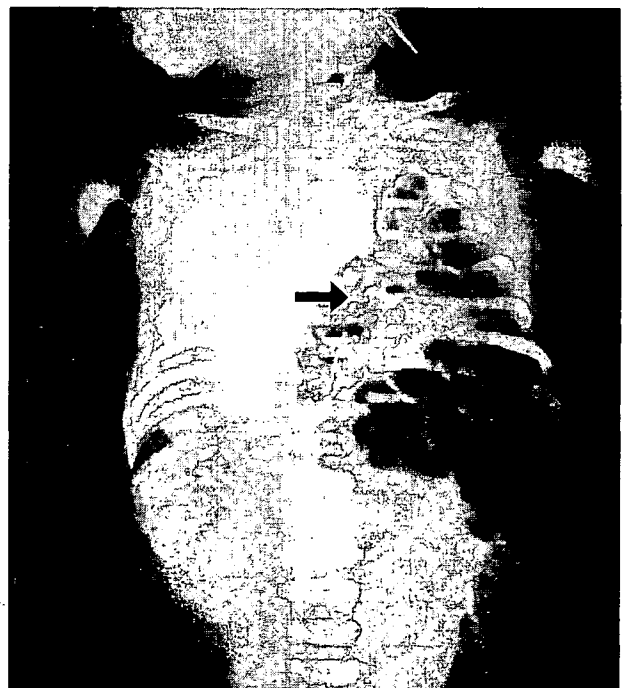
4 横隔膜ヘルニア (胸腹裂孔 (Bochdalek 孔) ヘルニア)

diaphragmatic hernia

1 発生，病因

胎生期に横隔膜の側後方にある胸腹裂孔 (Bochdalek 孔) が何らかの原因によって閉鎖障害を起こし，腹腔臓器が胸腔内に脱出した状態。左側に多く，ヘルニア嚢を欠くことが多い。

図3 — 横隔膜ヘルニア (Bochdalek 孔ヘルニア)



左胸腔内に胃泡や腸管ガス像 (矢印) を認める。

2 臨床症状

出生直後から重度の呼吸障害を呈するものが多い。視診では胸部はやや膨隆し，腹部が陥没していることが多い。聴診で患側の胸部に腸雑音を聴取したり，心音が偏位していたりする。軽症のものでは

出生後、時間を経てから症状が出現することがある。

3 診 断

胸部単純 X 線撮影で胸腔内に胃泡や腸管ガス像を認める(図3)。胃カテーテルを挿入して X 線撮影するとわかりやすい。最近、特に重症例で、胎児超音波検査で胸腔内に腸管ガス像を認めることから出生前診断されるものが増えている。

4 治 療

外科的に脱出臓器を還納し、ヘルニア門の閉鎖術を行う。重症例では術前、術後に新生児遷延性肺高血圧症をしばしば合併するため、高頻度振動換気 high-frequency oscillation (HFO) や、一酸化窒素吸入療法、膜型体外循環人工肺 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) などによる管理をし、状態の改善を図った後に待機手術が行われることも多い。

5 臍帯ヘルニア

omphalocele

1 発生、病因、病型

胎生期の何らかの異常により、臍帯部の皮膚筋膜の欠損が起こり、臍帯基部から臍帯内の羊膜に腹腔内臓器が脱出したもの。

ヘルニアが臍上部に発生する臍上部型臍帯ヘルニア、臍下部に発生する臍下部型臍帯ヘルニアがある。

2 臨床症状

臍帯内に肝臓、腸管などのヘルニア内容が入ったヘルニア嚢が腹腔から突出してみえる。ヘルニア嚢が破裂し、内容が露出していることもある。心奇形や、横隔膜ヘルニア、膀胱腸裂など他の奇形を合併することも多い。

3 治 療

外科的に手術を行う。一期的に根治手術を行う場合と、数回の分割手術を行う場合とがある。

6 消化管穿孔・破裂

perforation of digestive tract

1 発生、病因

食道から直腸までの消化管のどの部位にでも発生するが、胃穿孔が最も多い。壊死性腸炎などの炎症に伴うもの、軸捻転などからの虚血に基づくもの、Meckel 憩室などの潰瘍によるもの、カテーテルの挿入による外傷、原因不明の特発性のものがある。

2 臨床症状

授乳開始後の生後3~5日に発症することが多い

図4 消化管穿孔時にみられる saddle bag sign



が、原因によってはより早期、あるいはずっと後に起こることもある。哺乳力減退、活動性不良、嘔吐、腹部膨満、腹壁の変色・浮腫、外陰部の発赤腫脹、多呼吸、無呼吸などがみられ、次第に頻脈、血圧低下、乏尿などの循環不全症状が進行する。ショック、多臓器不全に陥った症例の予後は不良である。

3 診 断

臨床症状から消化管穿孔が疑われたら、仰臥位と立位正面および側臥位正面の腹部単純 X 線撮影を行い、腹腔内遊離ガス像を証明する。仰臥位側面像が有用なこともしばしばある。典型例では立位正面 X 線像で馬の鞍のような形の saddle bag sign (図4)、フットボールのような形の foot ball sign などがみられる。

4 治 療

外科的に穿孔部の縫合を行う。全身状態が不良な場合には、輸液、呼吸管理、カテコラミンの投与などの全身管理を行うとともに、腹腔穿刺、ドレナージにより腹腔内の減圧を図った後、状態の改善とともに手術を施行する。

7 先天性十二指腸閉鎖・狭窄症 congenital atresia/stenosis of duodenum

1 発生, 病因

出生1万人に約1人の頻度で発生し, 原因としては胎生初期の腸管発育障害説が有力である。約半数が低出生体重児に起こり, 先天性心疾患, 直腸肛門奇形など他の合併奇形がみられることも多い。約20~30%にDown症候群の合併がある。

2 病型

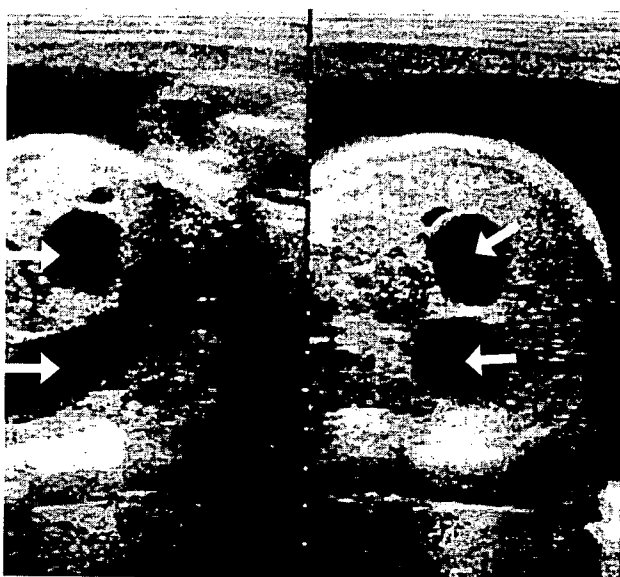
十二指腸閉鎖症は以下の4型に分類される。I型: 膜状閉鎖, II型: 索状閉鎖, III型: 離断型, apple peel型, IV型: 多発閉鎖。

また, 閉鎖部位により Vater 乳頭前と後に分けられ, 約80%が乳頭後の閉鎖である。ほかに輪状臍を伴う閉鎖および狭窄がある。

3 臨床症状

妊娠中の母体の約30~50%に羊水過多を認める。出生24~36時間後から頻回の嘔吐が始まり, 乳頭後の閉鎖では吐物に胆汁が混じる。また, 心窩部に軽度の腹部膨満が認められることがある。大部分のものでは胎便の排泄はないが, 生後24時間以降に遅延して排泄されるものもある。最近では, 出生前に診断されているものが多いため頻度は少なくなっているが, 診断・処置が遅れると頻回の嘔吐で脱水や電解質異常が起こることがある。

図5—十二指腸閉鎖症



胎児超音波検査で拡張した胃泡と十二指腸の double bubble 像 (矢印) を認める。

4 診断

胎児超音波検査で拡張した胃泡と十二指腸の double bubble 像を認め (図5), 出生前診断される例が多い。出生後は立位単純 X 線撮影で胃泡と十二指腸が拡張した2つのガス像 double bubble 像と拡張腸管の鏡面像を認め, 閉鎖部以下の腸管のガス像はみられない (図6)。

5 治療

十二指腸閉鎖症に対しては, 十二指腸・十二指腸側側吻合 (ダイヤモンド吻合) が標準手術術式として行われる。膜状閉鎖に膜切開, 切除が行われる。

8 先天性小腸狭窄・閉鎖症

congenital stenosis/atresia of small intestine

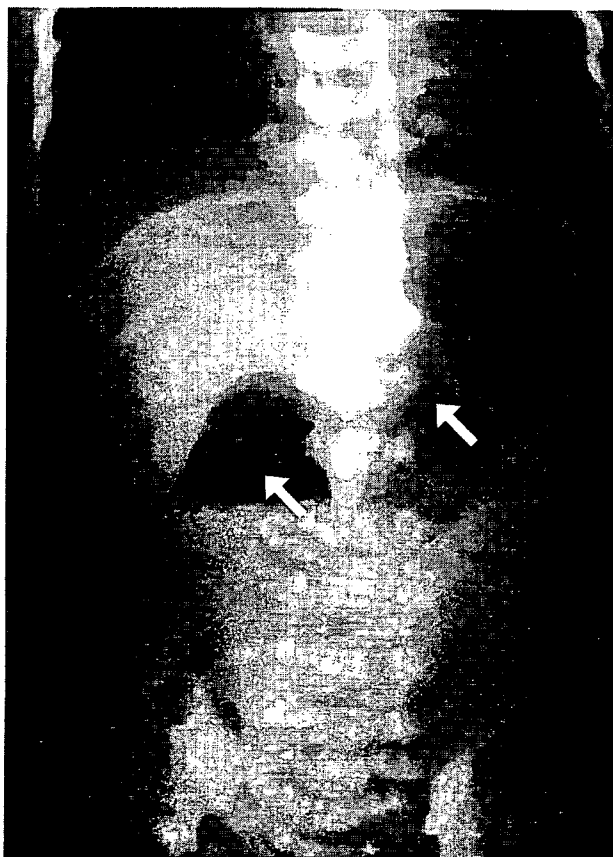
1 発生, 病因, 病型

胎生期の腸管の血行障害により発生すると考えられている。十二指腸閉鎖症とは異なり他の合併奇形は少ないが, 多発腸閉鎖を伴うものがある。閉鎖部位は空腸が回腸よりやや多い。

2 臨床症状

十二指腸閉鎖症と同様に, 妊娠中の母体に羊水過

図6—十二指腸閉鎖症



立位単純 X 線撮影で double bubble 像 (矢印) と拡張腸管の鏡面像を認め, 閉鎖部以下の腸管ガス像がみられない。

多を認めることがしばしばある。生後2, 3日以内から始まる頻回の胆汁性嘔吐がみられ、閉鎖部位が口側に近いほど嘔吐の開始時期が早い。また、腹部全体の著明な膨満が認められる。胎便の排泄が認められても小腸閉鎖を否定できない。

3 診 断

胎児超音波検査で多発性の拡張した腸管像が認められる。出生後は、単純X線撮影で、上部空腸閉鎖の場合には **triple bubble** 像、それ以下の閉鎖では **multiple bubble** 像(図7a)が認められる。また、注腸造影で結腸が細い **microcolon** 像(図7b)がみられる。

4 治 療

拡張口側腸管を切除し、端端吻合する。術後の残存小腸が75 cm 以下の場合には吸収障害のために長期にわたる中心静脈栄養が必要になることが多い。

9 腸回転異常症

malrotation of intestine

1 発生, 病因, 病型

出生5,000~7,000人に1人の頻度で発生する。胎生期の腸管の発達過程で、反時計回りの回転および固定が不完全あるいは異常なために生ずる。Ladd 靱帯の圧迫により十二指腸閉鎖・狭窄を起こすものと、**中腸軸捻転**により腸閉鎖をきたすものがある。

2 臨床症状

生後2, 3日以降に嘔吐が始まり、次第に胆汁を混じるようになる。軽度の腹部膨満を認める。約70%の症例は新生児期に発症するが、乳児期、幼児期に発症するものもある。中腸軸捻転を起こした場合には血便がみられたり、腹膜炎症状、ショックとなることがある。

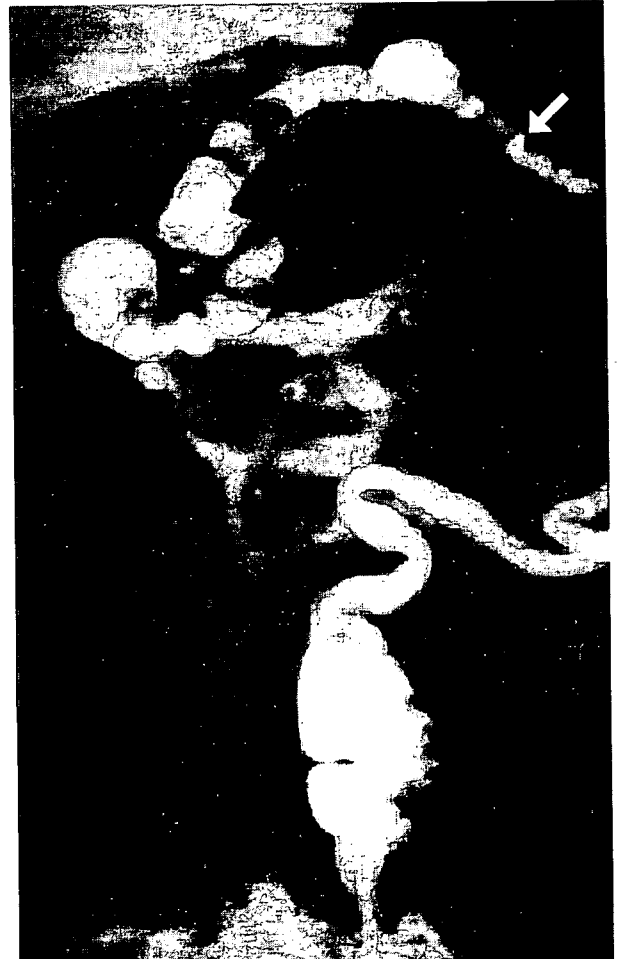
3 診 断

単純X線撮影では、**double bubble** 像がみられたり、十二指腸以下の腸管ガス像の減少や、大腸

図7a—小腸閉鎖にみられる multiple bubble 像



図7b—小腸閉鎖の注腸造影



microcolon 像(矢印)がみられる。

図8 腸回転異常症の上部消化管造影像



ガス像の左方偏位が認められる。上部消化管造影で、十二指腸の狭窄像、Treitz 靱帯の無形成、十二指腸空腸移行部が第1腰椎より低位で、脊柱の右方に存在するなどの所見が得られる(図8)。また、注腸造影では盲腸、虫垂が腹部中央にあり、回腸がその右側にみられる。

4 治療

中腸軸捻転の解除、Ladd 靱帯の切離、虫垂の予防的切除などの手術療法を行う。小腸の広範切除例では中心静脈栄養が必要になることが多い。

10 Hirschsprung 病(先天性巨大結腸症、腸管無神経節症)

1 発生、病因

出生5,000人に1人の頻度で発生する。男児に多く、家族内発生がみられる。胎生期に消化管の壁内神経は、迷走神経に伴われて中枢から食道、肛門側消化管に遊走し、直腸下端まで到達するが、何らかの原因でこの発達過程に障害を受け、肛門の内括約筋まで達せず、腸管の壁内神経節細胞が先天性に欠如するため発生する機能的腸閉塞疾患である。無神経節腸管では平滑筋の弛緩反応が欠如し、蠕動運動が起こらないため収縮し、その口側の正常腸管は蠕動が亢進し、作業性肥大が起こる。

2 臨床症状

生後早期から胎便の排泄遅延、腹部膨満、胆汁性嘔吐、頑固な便秘がみられる。また、浣腸や肛門プ

図9 Hirschsprung 病の立位単純 X 線像

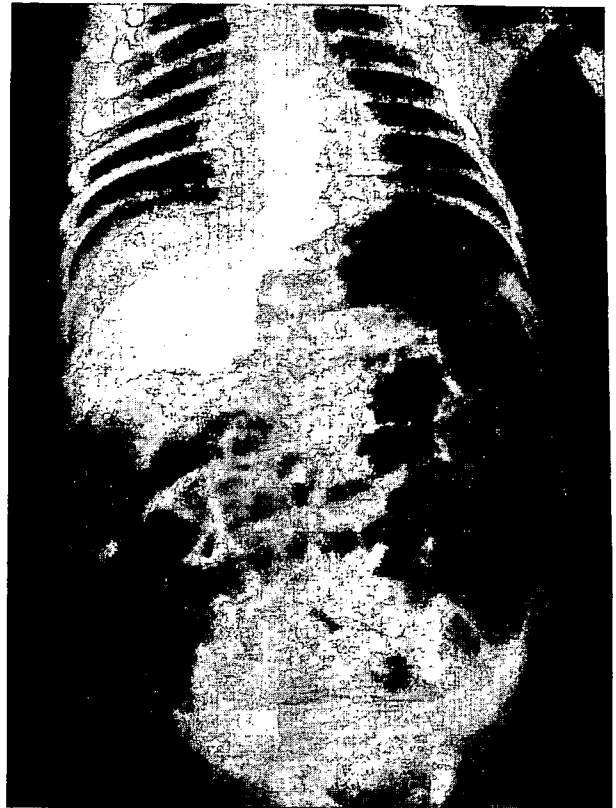


図10 Hirschsprung 病の注腸造影像



ジーで、泥状で悪臭のある下痢便をガスとともに爆発的に排泄することもある。腸炎を合併すると、発熱や膿粘血便を認めることもある。

3 診断

仰臥位単純 X 線撮影で、腹部全体に拡張した腸管

ガス像や、結腸の著明な拡張像を認める。立位 X 線像では、拡張した腸管ガスと、鏡面形成像を認め、仙骨部の腸管ガスの欠如がみられる(図 9)。

注腸造影では、無神経節腸管部は狭小化 narrow segment し、その口側腸管が著明に拡張し、腸管の口径差 caliber change が特徴的である(図 10)。

また、直腸肛門内圧検査で、正常では加圧バルーンを膨らませると内括約筋が反射的に弛緩し、肛門管内圧が下降するが、本症ではこの反射が欠如する。

直腸粘膜生検標本では、無神経節腸管部に副交感神経が増生するためアセチルコリンエステラーゼ活性が著しく増強する。本検査は short あるいは ultra-short segment aganglionosis の診断に極めて有用である。

4 治療

洗腸や浣腸による排便が可能な症例にはまず保存療法を行い、生後 3~4 か月に根治手術を施行する。long segment aganglionosis や重症の腸炎合併例などでは、患部より口側の正常腸管にまず人工肛門を増設し、乳児期後期に根治手術を行う。

1 壊死性腸炎

necrotizing enterocolitis (NEC)

1 発生、病因

早産低出生体重児、ことに超低出生体重児に多く、腸管の血行障害、腸管運動の未熟性、腸管の虚血後の再灌流、腸管の感染、粘膜の損傷などにより発生すると考えられている。人工栄養、仮死、敗血症、

臍帯血管カテーテルなどが発生頻度を高くする危険因子となる。回腸、結腸に好発する。

2 臨床症状

活動性の低下、胃吸引量の増加、体温の不安定、嘔吐、腹部膨満、吐・下血、不活発、無呼吸発作、腹壁の発赤や浮腫、外陰部の発赤、腫脹などがみられる。進行すると、多呼吸、血圧低下などのショック症状、尿量低下、播種性血管内凝固 disseminated intravascular coagulation (DIC) などの多臓器不全に陥る。

3 診断

単純 X 線撮影で、鏡面像を伴う腸管拡張像、腸管粘膜内のガス像(腸壁内気腫 pneumatosis intestinalis)、門脈内ガス像を認める(図 11)。進行すると、腹水貯留や、腸穿孔による腹腔内遊離ガス像がみられる。

腹部超音波検査では、腸管の拡張と腸管壁の肥厚や、門脈内に気泡エコーが認められる。

4 治療

軽度のイレウス症状が認められるのみの病初期には、絶食にして持続的に胃内容を吸引し、輸液、抗菌薬の投与をする。進行例には、多臓器不全に対する治療を行い、腸管穿孔例には腹腔ドレナージ、腸瘻の造設、壊死・穿孔腸管の切除などを行うが、予後は不良である。

図 11 壊死性腸炎にみられる腸壁内気腫と門脈内ガス像



12 胎便病

meconium disease

1 発生、病因

粘稠な胎便が腸管内で硬化し腸閉塞症状をきたすものをいう。原因として、臍嚢胞性線維症によるものを胎便性イレウス **meconium ileus** といい、それ以外で同様な症状をとるものを胎便栓症候群 **meconium plug syndrome** という。

2 臨床症状

生後、排便がなく、腹部膨満、嘔吐がみられる。硬い胎便が入った腸管ループを触知する。

3 診断

立位腹部単純X線撮影で、拡張した腸管内に胎便と思われる陰影を認めるが、一般的に鏡面像は呈さない。注腸造影検査では栓状となった胎便(胎便栓)の陰影欠損像と、それより肛門側の **microcolon** 像を認める。

4 治療

ガストログラフィンによる浣腸を繰り返す。難治性の場合には外科的に胎便栓を取り除くこともある。

13 鎖肛

anal atresia

1 発生、病因

胎生初期に総排泄腔が直腸と泌尿生殖洞に分かれ、次いでそれぞれの排泄腔の開口部から肛門と尿道口が形成されるが、何らかの原因によりこの過程で異常が発生した場合に発生する。出生1万人に1.5~3人の頻度で発生する。

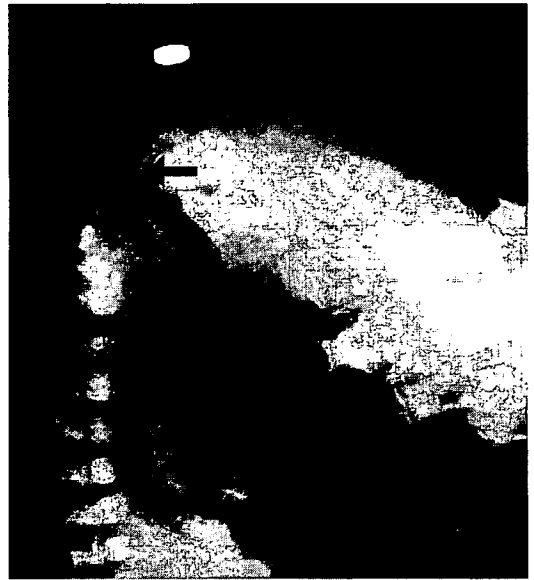
2 病型

肛門挙筋の最前部にある恥骨直腸筋と直腸盲端との位置関係から、高位型、中間位型、低位型に分類される。さらに、瘻孔の有無と、瘻孔の開口部によって細分化される。

3 臨床症状

会陰部に肛門の開口がないもの、本来あるべき位

図12 鎖肛の倒立位側面単純X線像



置に盲端となった瘻孔のみを認める例や、索状物が付着するなどの、肛門の位置や形態の異常がみられる。また、尿中や腔などに胎便が排泄されることもしばしばある。出生後に、肛門体温計で検温しようとして気づかれることも多い。発見が遅れると、瘻孔がない例では腹部膨満や嘔吐などが起こる。鎖肛のある症例の約半数に心血管、消化器、骨格、泌尿生殖器などの先天奇形や、染色体異常の合併を認める。

4 診断

大部分の例は視診で診断が可能である。また、肛門の指診によって直腸閉鎖が診断できる。直腸盲端の位置の確認のために、倒立位側面単純X線撮影を行い、直腸盲端のガス像から閉鎖部の位置を判定する(図12)。また、排尿性膀胱尿道造影、瘻孔造影などで尿路奇形や瘻孔を確認する。

5 治療

外科的に手術が行われるが、低位型に対しては新生児期に会陰式根治手術(**cut back 手術**)を、中間位、高位型には新生児期にまず人工肛門を増設し、乳児期以降に根治術を行う。

Effects of Low-Dose Doxapram Infusion on Cerebral Hemodynamics in Infants with Apnea of Prematurity

T. Yamazaki, H. Mizutani, N. Kato, M. Takeuchi and M. Miyata

Department of Pediatrics, Fujita Health University, School of Medicine, Toyoake, Japan

Summary

The effects of low-dose doxapram infusion on cerebral hemodynamics were evaluated using Doppler ultrasonography and near infrared spectroscopy (NIRS) in infants with idiopathic apnea of prematurity (AOP).

There were no significant changes in maximal systolic blood flow velocity (V_{\max}), end-diastolic blood flow velocity (V_{\min}), pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of the anterior cerebral artery during the study period.

Significant increase of oxygenated hemoglobin (O_2Hb) and cerebral intravascular oxygenation (HbD) was observed, while tissue oxygenation index (TOI) did not change by NIRS measurements.

From the results of our study, low-dose doxapram infusion may be a safety modality in treating AOP.

Introduction

Idiopathic apnea of prematurity (AOP) is a predominant problem in preterm infants.

Doxapram is a respiratory stimulant and has been used as a second line drug for the treatment of AOP unresponsive to methylxanthines.

Recently, it has been demonstrated that doxapram can induce a transient decrease of cerebral blood flow after a 2.5mg/kg body weight loading dose and that isolated mental developmental delay in very low-birth-weight infants [1, 2], and Dani et al. [3] have reported that doxapram can induce the increase of cerebral oxygen consumption and requirement and contemporary decrease of oxygen delivery probably mediated by a decrease of cerebral blood flow. However, we have been used doxapram at a dose of 10-fold less than those

reports to reduce serious side effects, and found that low-dose doxapram therapy is safe and effective [4]. Therefore, we conducted to assess the effects of low-dose doxapram treatment on cerebral blood flow in preterm infants.

Materials and Methods

Ten preterm infants with idiopathic AOP unresponsive to aminophylline were included in the study. Their birth weights ranged from 734g to 2236g (mean 1357g), gestational ages from 28 to 35 weeks (mean 32.2 weeks). Doxapram was administered intravenously with a loading dose of 1.5 mg/kg over 1 hour period, followed by a continuous infusion of 0.2 mg/kg/h.

Using transfontanellar Doppler ultrasonography, V_{max} , V_{min} , PI and RI were measured in the anterior cerebral artery while the infants were quiet and in the supine position. Measurements were performed at baseline, 60 minutes, 8 hours after the start of doxapram. Only homogeneous flow waves were analysed.

To assess the brain oxygenation, relative changes in the oxygenated hemoglobin (O_2Hb), deoxygenated hemoglobin (HHb), tissue oxygenation index (TOI) and normalized tissue hemoglobin index (nTHI) were recorded by NIRS (NIRO-120, Hamamatsu Photonics, Japan) from 10 min before to 8 hours after the doxapram infusion. Cerebral intravascular oxygenation ($HbD = O_2Hb - HHb$) which was demonstrated to be strongly related to cerebral blood flow was calculated.

For statistical analysis, the ANOVA test was used and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Ten preterm infants with AOP, 8 girls and 2 boys, were enrolled in the study.

There were no significant changes in V_{max} , V_{min} , PI and RI during the study (Table). Heart rate, respiratory rate, blood pressure, SpO_2 , $TcPO_2$ and $TcPCO_2$ also did not display significant changes after the start of doxapram infusion.

Table Changes of cerebral blood flow velocities, PI and RI during doxapram infusion (mean \pm SD)

	Baseline	60 minutes	8 hours
V_{max} (cm/s)	36.7 \pm 9.8	35.1 \pm 9.7	36.2 \pm 8.1
V_{min} (cm/s)	13.1 \pm 4.4	12.9 \pm 2.6	12.7 \pm 3.4
P I	1.0 \pm 0.4	1.0 \pm 0.2	1.0 \pm 0.3
R I	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1