

Figure Relative changes of O₂Hb(○), HHb(□) and HbD(△) after doxapram infusion (mean ± SD) *p<0.05

O₂Hb, HHb and HbD at 8 hours after doxapram infusion were significantly increased from baseline (Figure), while TOI did not change during the study.

Conclusions

Doxapram is a respiratory stimulant, acting both on the peripheral chemoreceptors and central nervous system [5], and it has been proposed for the treatment of AOP when methylxanthines have failed [6]. Since small doses of doxapram have a selective action on ventilatory drive and since larger doses can cause central-nervous-system toxicity (eg, convulsions) or serious gastrointestinal side effects (eg, gastric perforation, necrotizing enterocolitis), doses lower than previously proposed has been tried. And, low-dose doxapram therapy for AOP has been reported effective and safe [4, 7].

However, it has been demonstrated that doxapram can induce a transient decrease of cerebral blood flow in very low-birth-weight infants when administered at a loading dose of 2.5mg/kg and that it has an adverse effect on the developing brain [1, 2]. Recently, Dani et al. [3] have described that doxapram induced a significant decrease of O₂Hb and HbD, and increase of HHb and CtOx by NIRS measurements. Therefore, we conducted to assess the cerebro-hemodynamical effects of loading dose of 1.5mg/kg/h and maintenance dose of 0.2mg/kg/h of doxapram which was a usual dosage for the treatment of AOP in Japan.

From the results of present study, loading dose of doxapram at 1.5 mg/kg

over 1 hour period did not change cerebral blood flow and cerebral blood volume. Moreover, continuous infusion of low-dose doxapram increased the cerebral blood volume in preterm infants. In view of the cerebral blood perfusion, our current dosage of doxapram may be a safety modality in treating idiopathic AOP.

Further studies including more infants would be necessary to draw any final conclusions.

References

1. C ROLL, S HORSCH, Effect of doxapram on cerebral blood flow velocity in preterm infants, *Neuropediatrics*, 35,126-129, 2004.
2. C SREENAN, PC ETCHES, N DEMIANCZUK, et al, Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants: association with prolonged doxapram therapy for apnea, *J Pediatr*, 139, 832-837, 2001.
3. C DANI, G BERTINI, M PEZZATI, et al. Brain hemodynamic effects of doxapram in preterm infants. *Biol Neonate*, 89, 69-74, 2006.
4. T YAMAZAKI, M KAJIWARA, K ITABASHI, et al, Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity, *Pediatr International*, 43, 124-127, 2001.
5. H SCHROEDER, S BOYET, A NEHLIG, Effect of caffeine and doxapram perfusion on local cerebral glucose utilization in conscious rats, *Eur J Pharmacol*, 167, 245-254, 1984.
6. F EYAL, G APLAN, E SAGI, et al, Idiopathic apnoea of prematurity treated with doxapram and aminophylline, *Arch Dis Child*, 59, 281-283, 1984.
7. A BAIRAM, P VERT, Low-dose doxapram for apnoea of prematurity, *Lancet*, i, 793-794, 1986.

新生児医療の現場から

私の勤務する大阪府立母子保健総合医療センターでは、年間に1500グラム未満の極低出生体重児が100人前後、1000グラム未満の超低出生体重児が50〜60人生まれます。こうした赤ちゃんの出産は大変です。私たち新生児科のスタッフは分娩室から始まって、火事場のようにあわただしいなかで医療を行っています。

このように高度医療の必要な赤ちゃんたちは、NICU（新生児集中治療室）に入院します。NICUには保育器がずらりと並んでいます。ご両親は24時間いつでも中に入る事ができます（写真1）。つまり、いつでも赤ちゃんに会うことができ、お母さんは保育器



写真1

の中に手を入れてふれ合うことができるのです。

また私たちのケアの結果は退院時にはわからないのですが、近年では、このNICUの「卒業生」を退院後、小学校3年生ぐらいまでフォローして、お母さんと一緒に診させていたいくようになります。こうして長期的な視点に立

つことよって、新たに覚えてくるものもたくさんあります。この章では、新生児を預かる医療者の立場から、よいお産とは何か、育児のスタートにあたって大切なことは何かを考えていきたいと思います。

よいお産の大切さ

すでに述べられているとおり、1950年頃までは、お産の95%が自宅で行われ、家族に見守られながら地域の「産婆さん」が妊娠中・分娩・産後と一貫して継続的に、新しいお母さんたちを応援していました。施設分娩がほとんどを占めるようになって40年以上が過ぎましたから、いま30代の母親を産んだ祖母たちは、この大きな変化を受けた最初の世代ということになります。当時は、大きな病院においては医師と見知らぬ助産師による分娩を用いたお産で、分娩後は完全母子異室制、つまり生まれた赤ちゃんとお母さんは完全に別室に分けられていました。

最近、私の働く施設でも、第7章で紹介されていた院内助産所でのような分娩を、職員の間で試みはじめています。そこで私の懸念にしている看護師の2回目、3回目のお産に立ち会うことができました。

2回目では、家族みんなが見守るなか、祖母、つまり看護師の美のお母さんはお産を食

い入るようにつめていました。この祖母は1人目（長男）のときは出産に反対していたといえます。この2回目のお産でも立ち会うことを拒否していましたが、夫妻の説得でやっと参加してくれました。祖母はこのときに生まれた子（長女）をかわいがってくれ、看護師は子育てが非常に楽になったそうです。そして3回目になると、祖母は最初から笑顔で立ち会ってくれ、夫や兄姉とともに気持ちのよいお産ができました。

この看護師とは職場でそれまで15年以上の付き合いでしたが、この3回目の出産のあと、彼女は少女時代に祖母（美のお母さん）とうまくいっていなかったということを、初めて話してくれました。また最近、助産院でのお産をしたお母さんの様子を聞くと、これとよく似た話を何度も耳にします。きっと、自然で気持ちのよいお産をする娘を目の前に見て、自分自身のお産を回想し、癒される、そしてさらに自分と娘の新しいよい関係がここからまた始まる、と感じられるのでしょう。よいお産によって家族が再生し、祖母に向けてられたかもしれない「近未来の老人虐待」の芽が摘み取られた瞬間です。

幼少期の発達過程で気難しい母親から受けた影響に苦しむ女性は少なくないようです。英国の児童精神医学者ウイニコットは、母親からの影響から自由になるために自分自身として再出発しようとしている難しい患者——2児の母でもありました——への治療を通して、次のように述べています。

「女性が情緒的にかなり成熟していても、妊娠や出産の過程ではコントロールが相当破綻しますから、あらゆる世話や思いやりや励ましや親しさ（出産に立ち会う医療者と十分に親しいこと）が必要です。ちょうど子どもが成長していく上で出会う新しい大きい経験を一つ一つやり遂げさせてくれる母親を必要とするように」（D・W・ウイニコット、赤ん坊と母親）

かつて、お産は家族のものでしたが、病院での出産で完全に切り離されてしまいました。しかも母子異室という不自然な形態がいまだに主流として残っている先進国は、世界中でも日本だけです。スウェーデンのイエテボリ大学に80年代半ばに留学していた産婦人科女医から聞いた話では、「お産は家族全員が立ち会い、助産師は外来のときから知っている妊婦担当が扱います。母子同室は当然のこと」だそうです。

日本だけの大きな欠点⁴がもうひとつ、周産期（妊娠後期から出産後まで）医療体制にあります。それは、少子化の流れのなかで、産科病棟を持つ施設の9割以上が婦人科や内科、あるいは小児科や他の外科との混合病棟となっていることです。そのため、助産師が産科以外の成人患者のケアに手をとられ、正常分娩した母子へのきめ細やかなサポートができなくなってきただけでなく、赤ちゃんへのMRS A（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）などの院内感染の⁵危険も出てきています。これも今後改善されなければならない大切な点で

よいお産のためには、先に述べた継続した母親への支援と家族の参加が必要で、お産に父親が参加すると、母親の育児のストレスが軽減されます。また上の子が参加することで、いわゆる「赤ちゃん返り」がなくなり、お母さんの応援団になつてくれるのです。それによって母親の母乳の出がよくなり、さらに母乳育児が長期間できることもわかってきました。

赤ちゃんのすばらしい能力を知る

若いお母さんが赤ちゃんのケアを自信を持ってできるようなるきっかけは何でしょう。それは、赤ちゃん自身のすごい能力をお母さん自身が知り、そして感じる事です。生まれてきて間もない赤ちゃんは、何もできない・知らない・わからないと思つていの方が多いのではないのでしょうか。しかしここ20年で、赤ちゃんの能力が詳しく調べられるようになってから、驚くべきことが数多くあることがわかってきました。

たとえばデーヴィッド・チエンバレン博士は「誕生を記憶する子どもたち」(春秋社)の中で、子どもは自分の出生時あるいは胎内にいたときのことをある時期まで記憶していると言っていました。子どもが3〜4歳になった頃に母親に向かつて「お母さんに抱かれてい

と気持ちよかったです」「お母さんは私を受け取つてすぐくうれしそう」「お母さんがいなくて、とても寂しかった」などと話す事例が世界中にいくつも認められるというのです。こうした報告はほかにも多数あり、私自身も、お母さん方から「子どもが、自分が生まれたときのことを覚えていて」と言う」と聞いたことが何度もあります。

分娩というのは赤ちゃんにとって大変なストレスのかかるものです。そういう状態で真つ暗ななかから明るところへ突然出てくるわけです。そうした状況で自分の経験したことがいきなり記憶として残る。その残され方というのは、見たもの聞いたものだけではなくて、感じたことをそのまま残してしまふ、つまり情緒的に記憶するのではないのでしょうか。そういう能力を赤ちゃんはもつていていいと思ひます。

生まれてすぐにおっぱいを探しに行く赤ちゃん

「生まれてすぐの赤ちゃんをお母さんのおなかの上に乗せておくと、自分でおなかを蹴つてよじ登り、大きなお口を開けてお母さんのお乳にしつかりと吸い付いていきます」

1990年にスウェーデンのレナート・リグハート医師が「ランセット」という英国の有名な医学雑誌に初めて報告したが、赤ちゃんのこうした能力です。世の中の人々はおと驚きました。私も論文を読んだだけではなかなか信じていけませんでしたが、

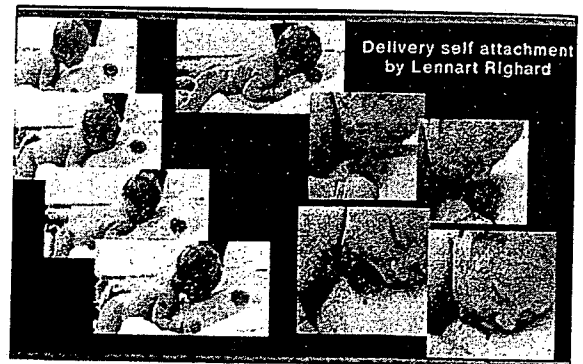


写真2

1998年に彼が大阪へ来たときにビデオを入手して、実際に赤ちゃんがお母さんのおなかを這い上がつてお乳を吸い始めるのを見ました(写真2)。「百聞は一見にしかず」とはこのことです。最近では、赤ちゃんは羊水中に母親の細胞から分泌された特別な細胞の周縁から感知しており、これは母親の乳首の周縁から同様に分泌されていることがわかってきました。

経産分娩で生まれた赤ちゃんをお母さんのおなかの上に乗せておきますと、最初は分娩の疲れもあるのが、じつとしていきますが、20分くらい経過すると、モゾモゾと動き始めます。生まれた後おなかがついてくると、これまで飲んでいた羊水のにおいに向かつて這い上がり始めます。お母さんのお乳を目がけて、足でおなかを

蹴りながら、よじ登つてゆこうとします。40〜50分くらい経つと、お乳のそばまで顔を保持つてくるようになります。そうして、大きな口を開けて、上手にお乳を吸い始めるのです。まるでカンガルーの赤ちゃんのようです。

しかし、自然な分娩であつても、お母さんのおなかに乗せる前に、体重や身長を計測したり湯浴みさせたりなど、ほかの人から介入されると、これらの一連の赤ちゃんの能動的な動きはおさえられてしまいます。また同じ経産分娩でも、硬膜外麻酔をかけられた無痛分娩では、赤ちゃんはまったく這い上がろうとも、お乳に吸い付こうともしません。これは、お母さんに投与しているペチジンという鎮痛薬のために、本来自然に起こるべき生後30分以内の覚醒状態がこないままで、少しウトウトとなるためです。赤ちゃんの意識はあるのですが、自発的な欲求が出てこないのです。赤ちゃんの自然な能力を引き出すためには、自然な状態にして赤ちゃん本来の自然な力が発揮できるようにしてあげることが、いかに大切なことかということがわかりますね。

「見つめ合うこと」から始まる

赤ちゃんを見ていていつも不思議に思うのは、赤ちゃんはエスパー(超能力者)かなと思ふくらいに、周りの雰囲気を感じ取る力があるということです。母親がイライラしてい

ると赤ちゃんも機嫌が悪くなり、気持ちをゆったりとして接すると赤ちゃんはとてにこやかになります。

乳幼児精神医学ではこのような赤ちゃんの感覚を「無様式感覚」と呼んでいます。たとえば母親の声の音色の強弱や抑揚、まなざしの柔らかさや冷たさ、からだの緊張の強さや弱さなど、知覚様式を問わず、情緒の本質を感知する、ものです。親の無意識の喜び、楽しさ、心地よさや不安や緊張、いらだちや焦り、敵意や抑鬱感情を全身で黙って察知してしまうのです。ウイニコットは「赤ちゃんというものはいない、いるのは母親と一緒の赤ちゃんである」と言い、「自分を見つめている母親を見つめる赤ん坊」とも呼んでいます。が、お互いを映し合う鏡のような単位としての存在が、その母子関係の始まりなのです。

こうした出生時の母子関係は、子どもの心の発達に非常に大きな影響をもたらします。コンラート・ローレンツの「刷り込み現象」(ハイイロガンの雛が孵ったときに目の前にいたローレンツを雛が母親と間違えたことから着想した動物行動の現象)に注目した英国の精神分析医ジョン・ボウルビイは1951年、母子関係における「アタッチメント(愛着)理論」を展開しました。この理論では、特定の個人に対して親密な情緒的きずなを結ぶことは人間が生きていくうえで必須な基本的要素である、と言っています。すなわち、母親という安心してきる人との深いきずなが、赤ちゃんにとって基本的信頼感を培う土台となるのです。それ

はまた、乳幼児期以降の他者への信頼感の醸成をもたらし、周りのいろいろな事物への探索活動という、外界へ出てゆくための「心の安全基地」(メアリー・エインズワースがこの概念を提唱)となっていくきます。これは人が死ぬまで持ち続ける生きていくための基本的に重要な心の要素なのです。

この「心の安全基地」の概念によれば、子どもを見る母親の心も赤ちゃんとの関係性の対象になります。「母親は赤ん坊を見ているとき、二つのものを見ている。自分を見つめているわが子と、その子の姿によって想起されるかつての赤ん坊の自分を」(エインズワース)。たとえば子ども時代に養育者(母親)から虐待を受けた女性が母親になって自分の赤ちゃんを見つめるときには、実際のかわいい自分の赤ちゃんと、かつて母親にいじめられていた暗い泣いている赤ちゃんのイメージとが複雑にからみ合い、また彼女の母親の像が浮かび上がってくると、過去の忌まわしい体験の記憶が呼び起こされるということになるのです。

赤ちゃんは出生したその時から、外界の目新しいものに会おうたびに、絶えず驚いています。驚いて自分の真つ白な心の世界に、いろいろなイメージを豊かに残していきます。何感じることも、驚くことは、その子にしかない独自の心の動きです。「心が育つ」とは、何事にもとらわれずに、自由に感じ、驚くことができる豊かな情緒ができていくこと

なのではないでしょうか。人はこれを「個性」と呼ぶのでしょうか。では、母親がその子の「感じる心・驚く心」を大切にすることは、どのようなことなのでしょう。『ぼくのことすき?』と題した浜文字さんの文章を紹介します。

「お母さん、ぼくのことすき?」

子どもはいくどとなく、そうたずねます。

「だいすきよ」。

お母さんの答えがわかっていても、いえわかってはいるからこそ、子どもはいくども「ぼくのことすき?」と尋ねたくなるのでしょう。

(中略)

ある時、私は息子にこう答えました。

「だいすき。あんまりすきだから、いつも見ていられるように、ママの目の中に入れてやったわ」。

それから「ホラッ!」と大きく開いた目で息子をジッと見つめました。息子の背の高さにしやがみこんだ私の鼻の辺りに息子の息がやわらかくかかっています。

(浜文字「母の時間」グランまま社より)

別の場所には「じつと見ている息子の目は、そのまま私の目になります」ともあります。これは、もう一度零歳から生き直して、息子と一緒に感じ、驚きたいという母の願いでしょう。子ども自身の感性をはぐくむには、親がともに感じ(共感)して、その感じている子どもとともに喜び合う以上のものはないと思います。この感じる心は、人と人との共感を呼び覚ます原点になります。

精神科医である服部祥子さんは「親と子—アメリカ・ソ連・日本」(新潮選書)の中で、最近の子どもたちに欠けているものについて、「遊びの欠乏」「学びの欠乏」「情動体験の欠乏」の3つを指摘しています。情操が豊かに育つためには、とくに乳幼児期・小児期の情動体験が重要としています。親・兄弟姉妹・近所の子どもたちとの複雑な人間関係の経験、川や森などでの自然とのふれ合い体験が充分にあれば、豊かな情緒をつくり上げてくれます。この共感の原点が、生まれたときの親子の見つめ合い、ふれ合いにあるのです。

ご存じですか? カンガルーケア

哺乳類が誕生してから現在まで、母から子へと母乳育児が連続と続いてきました。しか

し1960年頃より人類が始まって以来の大きな変化が起りました。病院産科での分娩が普及し、それまでの自宅分娩での母児同床から、母児が離され赤ちゃんは預かり室で観察され、さらに人工乳の使用拡大とともに、母乳育児が3割近くまで減少したことです。以後2世代40年以上を経て、いま世界的に母乳育児が見直されようとしています。なぜでしょう？

それは、出産を通して「命の大切さ」「家族への慈しみ」を実感することが「親子のきずな」を含めた後々の世代へのよき贈り物になるということが、やっとわかり始めたからだともいえます。つまり周産期は、「世代から世代への命の受け渡しをする」とも大切な瞬間の連続」ということなのです。自宅分娩では、兄弟もふくめて家族全員が同時に体験できました。いま、お産に関係されている40歳以上の方々（自宅分娩の体験者は、もう一度自宅分娩の感覚を蘇らせ、若い世代の方々に伝えていただきたいと思っています。こうした子育ての原点を、いまのお母さんやお父さんに最も容易に、しかも強く感じ取ってもらえるのが「カンガルーケア」です。

カンガルーケアは、オムツだけをつけた赤ちゃんを胸と胸を合わせるように抱っこする方法で（写真3）、南米のコロンビアという国で始まりました。早く生まれた小さな赤ちゃんは保育器で育てられます。ところがこの国では保育器が高価なために、いつも不足して



写真3

西欧の諸国の人々が見て一斉に導入が始まり、わが国でも21世紀に入った頃から新生児を扱う施設で普及してきています。私の病院の未熟児室ではいま、1500グラムぐらいの小さな赤ちゃんも、お母さんに体温をもらって気持ちよくスヤスヤと二人一緒によく寝ています。

カンガルーケアの目的と効果について、最後にまとめておきましょう。

- 1 まず、出産においては、母親がリラクセスできて母親を継続的に見守る支援と母親自らの力が出せるような出産環境を整えることが重要です。
- 2 早期産児の退院時、そして正常産児の出生時のカンガルーケアは、ともに母親の児への受容性・共感性を高めます。
- 3 児にとっては、母子相互の共感性により母親との愛着関係が安定し、外界の変化に対する適応力が高まります。
- 4 カンガルーケアは、分娩の時期・ケアの時期を問わず、また短時間そして少ない回数であっても、母に自信をもたらします。母子の共感性を高め、母子が相互によく見つめ合うことで、母子関係の構築・改善に重要な役割を果たします。またその効果は数年以上にわたり持続します。

赤ちゃんがうちに帰ってきたら、お父さんもおばあちゃんもおじいちゃんも、お姉ちゃんもお兄ちゃんも、みんな交代でカンガルーケアしてみましょう。「カンガルー」を卒業したら、抱っこや添い寝で皮膚をとおしてのスキンシップをしましょう。スキンシップは

赤ちゃんからお年寄りまで、とても大切です。

カンガルーケアは、赤ちゃんを中心に家族みんながもつと楽しく暮らせる秘訣なのです。

「もつと知りたい人へ」

D・W・ウイニコット著、成田善弘・根本真弓訳『赤ん坊と母親』（ウイニコット著作集第1巻）岩

崎学術出版社

ジョン・ポウルビー著、二木武監訳『母と子のアタッチメント——心の安全基地』医歯薬出版

堀内勤、飯田ゆみ子、橋本洋子『カンガルーケア——ぬくもりの子育てで小さな赤ちゃんを家族の

ターゲット』メデイカ出版

Original articles – Newborn

Dynamic QT/RR relationship of cardiac conduction in premature infants treated with low-dose doxapram hydrochloride

Masafumi Miyata^{1,*}, Tadayoshi Hata², Noriko Kato¹, Masatomo Takeuchi¹, Hiroko Mizutani¹, Masamichi Kubota¹ and Toshio Yamazaki¹

¹ Department of Pediatrics, School of Medicine, Fujita Health University Toyoake, Aichi, Japan

² Department of Clinical Pathophysiology, Graduate School of Health Science, Fujita Health University, Japan

Abstract

Doxapram hydrochloride, a respiratory stimulant, has several undesirable side effects during high-dose administration, including second-degree atrioventricular (AV) block and QT prolongation. In Japan, this drug is contraindicated for newborn infants. Recent studies, however, have demonstrated the efficacy and safety of doxapram therapy for apnea of prematurity (AOP) using lower doses than those previously tested. As a result, approximately 60% of Japanese neonatologists continue to use this drug. This study used surface ECG recordings to assess the cardiac safety of low-dose doxapram hydrochloride (0.2 mg/kg/h) in fifteen premature very-low-birth-weight infants with idiopathic AOP. Cardiac intervals and number of apnea episodes were compared before and after drug administration. Low-dose doxapram hydrochloride resulted in approximately 90% reduction in the frequency of apnea without side effects. None of the infants developed QT or PR prolongation, arrhythmia, or other conduction disorders. In addition, there was no change in the slope of QT/RR before versus after administration of doxapram hydrochloride. We conclude that low-dose administration of doxapram hydrochloride did not have any undesirable effects on myocardial depolarization and repolarization.

Keywords: Apnea of prematurity; atrioventricular conduction; doxapram hydrochloride; QT interval; QT/RR relationship.

*Corresponding author:
Masafumi Miyata, MD, PhD
Department of Pediatrics
School of Medicine
Fujita Health University
1-98 Dengakugakubo
Kutsukake-cho
Toyoake, Aichi
Japan 470-1192
Tel.: +81-562-93-9251
Fax: +81-562-95-2216
E-mail: m-miata@jc4.so-net.ne.jp

Introduction

Idiopathic apnea of prematurity (AOP) is a serious event in low-birth-weight (LBW) infants. Recently, doxapram hydrochloride, an analeptic agent and powerful respiratory stimulant, has been used to control apnea in infants who do not respond to methylxanthine [3, 4]. However, several undesirable side effects are associated with high-dose (1.0–2.0 mg/kg/h) doxapram administration, including second-degree atrioventricular (AV) block and QT prolongation [9, 16]. Recently, a number of investigators reported that low-dose (0.2 mg/kg/h) doxapram was safe, effective, and associated with fewer side effects [20]. However, the potential negative effects of doxapram hydrochloride on the cardiac conduction system were not examined. We evaluated the safety and efficacy of low-dose doxapram hydrochloride in the treatment of AOP by assessing cardiac depolarization and repolarization as evidenced by surface electrocardiogram (ECG).

Subjects

Fifteen LBW infants (gestational age 30.1 ± 2.2 weeks, birth weight 1312 ± 285 g) who had no additional complications were evaluated for cardiopulmonary abnormalities after admission to our neonatal intensive care unit (NICU). The nursing staff monitored blood oxygen saturation, respiratory rate and ECG recordings for any apneic episodes. Apnea was defined as a pause in breathing (1) longer than 20 s, (2) associated with bradycardia, or (3) characterized by a decrease of $> 10\%$ in O_2 saturation as determined by pulse oximetry. Potential underlying causes of apnea, including infection, anemia, hypoglycemia, hypocalcemia and intracranial disorder, were excluded. The frequency of apnea over an eight-hour period before treatment was compared with that seen during 24 h after beginning treatment with doxapram hydrochloride. Efficacy was defined as a complete response (cessation of apnea) or a partial response (reduction in apneic episodes of $> 50\%$). A reduction of $< 50\%$ in frequency of apneic episodes was considered treatment failure.

Methods

Data were collected before administration of doxapram hydrochloride 0.2 mg/kg/h, and 24 h after starting treatment, using an MP150 digital data acquisition system (BIOPAC Systems, CA, USA). Polygraph recordings were performed for 60 min and included ECG, electro-encephalogram (EEG), electro-oculogram (EOG), and respiratory wave (RW) monitoring. Acknowledge software (Ver. 3.9, BIOPAC Systems, CA, USA) was used

for data acquisition and analysis. Heart rates were calculated simultaneously from the acquired ECG record based on the R-wave peak detective technique. EEG was recorded by the bipolar induction method, with poles placed at F_{p1} and T_3 or F_{p2} and T_4 . EOG was recorded with poles placed on the medial and lateral angles of one eye. Infants were kept in incubators to avoid extrinsic effects on the autonomic nervous system by environmental factors and were kept in a prone position while the recordings were performed to prevent intrinsic effects of the autonomic nervous system on cardiac function. Continuous ECG recordings and respiratory waves were acquired for 60 s in normal sinus rhythm using an impedance pneumogram both before and 24 h after drug administration, during quiet sleep judged by behavioral state, EEG and EOG. Cardiac intervals were measured, including atrial depolarization time (Pd), AV conduction time (PR), ventricular excitation interval (RR), ventricular depolarization time (QRS), ventricular repolarization time (QT) and QT interval corrected for heart rate (QTc) using Bazett's formula. The analytical program acknowledge (ver. 3.9, CA, USA) was used to compare the measured interval values before and after drug administration, following the hypothesis that prolongation or shortening of AV conduction time would provide evidence that doxapram hydrochloride had an effect on atrial depolarization and repolarization. To perform this analysis, we examined the dependence of PR, QRS, QT and QTc times on the preceding RR intervals by measuring the slopes of the linear regression lines (QT/RR relationship).

Statistical analysis

The Wilcoxon test was used to compare data pairs of Pd, PR, RR, QRS, QT intervals and QTc before and after administration of doxapram hydrochloride. Linear regression analysis was performed using JMP statistical software (NC, USA). P-values of <0.05 were considered to be significant.

Results

Number of apneic episodes

Fifteen preterm infants with AOP were treated with a 0.2 mg/kg/h of doxapram hydrochloride at 3.3 ± 6.2 (0~25) days of age. The number of AOP events during an eight-hour period decreased significantly from 4.0 ± 0.7 to 1.2 ± 1.1 ($P < 0.0001$) following doxapram hydrochloride administration. No adverse events that

were attributable to doxapram hydrochloride were experienced by any of the infants. Behavioral state and EEG in the recordings for 60 min had no apparent change during administration of low-dose doxapram hydrochloride.

ECG intervals

The maximum and minimum (max/min) RR intervals were 0.552 and 0.357 s, respectively. The max/min Pd intervals were 0.047 and 0.030 s, with max/min PR times of 0.132 and 0.082 s. The max/min QRS intervals were 0.102 and 0.057 s. The max/min QT times were 0.345 and 0.185 s and the max/min QTc times were 0.438 and 0.287 s in all infants. We did not identify any consistent changes in ECG intervals. Although significant changes in ECG intervals were observed (Table 1), all values were well within the physiologically acceptable range for newborns. No significant abnormalities exceeding standard ranges, such as AV block or QT intervals longer than 440 ms, were observed.

Relationships of intervals

We tested for correlations between PR and Pd, the preceding RR and PR, the preceding RR and QRS, the preceding RR and QT, and the preceding RR and QTc. These intervals are modulated by exogenous and endogenous autonomic nervous activity. Paired data were analyzed by linear regression testing. The slopes of the regression lines are summarized in Table 2. Prior to drug administration, no significant ($P > 0.05$) correlations were observed between PR and Pd, the preceding RR and PR, the preceding RR and QRS, the preceding RR and QT, or the preceding RR and QTc in any of the infants. While the slopes of the regression lines exhibited a weak positive correlation before and after administration, there were no significant changes in their average slopes ($P > 0.05$) (Table 2).

Discussion

Recently, Yamazaki et al. [20] demonstrated that low-dose continuous intravenous infusion of doxapram

Table 1 ECG intervals before and after doxapram hydrochloride.

	Before treatment	After treatment	P-value
RR (s)	0.432 ± 0.046	0.437 ± 0.046	<0.05
Pd (s)	0.062 ± 0.009	0.059 ± 0.008	<0.05
PR (s)	0.096 ± 0.015	0.092 ± 0.016	<0.05
QRS (s)	0.074 ± 0.009	0.076 ± 0.009	<0.05
QT (s)	0.268 ± 0.041	0.275 ± 0.007	<0.05
QTc	0.408 ± 0.048	0.418 ± 0.030	<0.05

Values shown are the means \pm SD (s). RR, Ventricular excitation interval. Pd, Atrial depolarization time. PR, Atrioventricular conduction time. QRS, Ventricular depolarization time. QT, Full ventricular depolarization and repolarization time. QTc, calculated using the Bazett's formula. Data were obtained before and after administration of doxapram hydrochloride ($n = 15$).

Table 2 Slopes of regression lines before and after doxapram hydrochloride.

	Before treatment	After treatment	P-value
PR/Pd	0.688±0.172	0.649±0.203	0.413
PR/RR	0.081±0.176	0.067±0.19	0.779
QRS/RR	0.052±0.149	0.025±0.093	0.524
QT/RR	0.304±0.278	0.246±0.202	0.453

The values of the slopes are the means±SD. Pd, Atrial depolarization time. PR, Atrioventricular conduction time. RR, Ventricular excitation intervals. QRS, Ventricular depolarization time. QT, Full ventricular depolarization and repolarization time. Data were obtained before and after administration of doxapram hydrochloride (n=15).

After administration of doxapram hydrochloride, no significant ($P>0.05$) correlation was observed in the regression line slopes between PR and Pd, PR and the preceding RR, QRS and the preceding RR, or QT and the preceding RR interval.

hydrochloride was effective for the treatment of AOP without any severe side effects. Drug administration was associated with a lower mortality in infants with apnea, making this agent a promising therapy for newborns and premature infants with apnea. As a result, approximately 60% of Japanese neonatologists continue to use doxapram hydrochloride for this patient population [17]. We, therefore, evaluated the effects of low-dose doxapram hydrochloride on cardiac conduction before and after drug administration.

Families of potassium channels are instrumental in the regulation of cardiac depolarization and repolarization of myocardium [12]. Doxapram hydrochloride is thought to inhibit a subset of potassium channels in a concentration-dependent manner. This drug may also stimulate chemoreceptor cells in the carotid body by depolarization [2]. As multiple isoforms of potassium channels exist on different cell subsets, doxapram may inhibit potassium channel conductance in myocardial cells. The mechanism by which this drug has induced AV block and prolonged QT in previous studies may, thus, be a dose-dependent inhibitory effect on this channel type [1, 5, 10]. Many factors that accelerate depolarization or delay repolarization of myocardial cells increase the QT interval length. In healthy subjects, changes in the QT interval correlate well with those of RR intervals. However, autonomic nervous activity can modulate the QT/RR relationship [10, 13, 15]. Chevalier et al. [7] demonstrated that the slope of the QT/RR is steep in patients who had sudden death. In addition, linear regression analysis of QT/RR in patients post myocardial infarction suggests an electrically unstable myocardium. Furthermore, Savelieve et al. [18] compare a patient who suffered heart failure with a healthy person, and an increase of QT/RR-related slope means dispersion of QT interval, enhancement of lability, and shows that it occurs with elicitation substrate of ventricular arrhythmia. Administration of low-dose doxapram hydrochloride did not increase the slope of the QT/RR regression in infants with apnea. It is known that aberration of the process of repolarization in the myocardium occurs even with electrolyte abnormality as well as damaged myocardium. The lengthening of ventricular repolarization is a risk factor for the development of Torsade de Pointes, a form of ven-

tricular tachycardia thought to be initiated by early after-depolarization. This irregularity is sustained by a novel reentrant mechanism facilitated by heterogeneity in the repolarization of the ventricular myocardium.

Neonatal long QT syndrome is rare, but is associated with a bad prognosis due to severe ventricular arrhythmias and conduction abnormalities [11, 19]. In the NICU, prolongation of the QT interval is a good predictor of lethal arrhythmias [8, 14]. It was reported previously that following high-dose doxapram, the manifestation of lethal arrhythmia was not observed from the same etiology that prolonged the QT interval and QTc [16]. However, the difficulty in analyzing a neonatal ECG is further complicated by overestimation of the QT interval when using Bazett's formula because the infant's higher heart rate [6]. The need to revise Bazett's formula to analyze the QT interval in neonates has been recognized. It is likely that an adequate formula will be developed for this population in the near future. On the other hand, evaluations that employ the QT/RR linear regression are not affected by the high neonatal heart rate. Therefore, linear regression analysis was thought to be a reasonable method to evaluate variability of myocardium repolarization in neonates. Our results indicate that low-dose doxapram hydrochloride therapy had no observable undesirable effects on AV conduction and myocardial depolarization or repolarization.

Limitations

In this study, the serum concentrations of doxapram hydrochloride could not be determined for all patients. Future studies will need to correlate serum concentrations of doxapram hydrochloride with responders/non-responders. In addition, further studies will be needed to determine the long-term effects of doxapram hydrochloride on poor responders.

Acknowledgements

This work was supported by Health and Labor Sciences Research Grants of Japan.

References

- [1] Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG, et al. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol*. 2005;18:300–7.
- [2] Anderson-Beck R, Wilson L, Brazier S, Hughes IE, Peers C. Doxapram stimulates dopamine release from the intact rat carotid body *in vitro*. *Neurosci Lett*. 1995;187:25–8.
- [3] Aplan G, Eyal F, Sagi E, Springer C, Patz D, Goder K. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. *J Pediatr*. 1984;104:634–7.
- [4] Barrington KJ, Finer NN, Peters KL, Barton J. Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. *J Pediatr*. 1986;108:129–9.
- [5] Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P, Hnatkova K, Harries M, Dilaveris P, et al. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intra-subject stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H2356–63.
- [6] Benatar A, Ramet J, Decraen T, Vandenplas Y. QT interval in normal infants during sleep with concurrent evaluation of QT correction formulae. *Med Sci Monit*. 2003;8:351–6.
- [7] Chevalier P, Burri H, Adeleine P, Kirkorian G, Lopez M, Leizorovicz A, et al. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:227–33.
- [8] Chiang CE. Congenital and acquired long QT syndrome. Current concepts and management. *Cardiol Rev*. 2004;12:222–34.
- [9] De Villiers GS, Walele A, Van der Merwe PI, Kalis NN. Second-degree atrioventricular heart block after doxapram administration. *J Pediatr*. 1998;133:149–50.
- [10] Drici MD, Barhanin J. Cardiac K⁺ channels and drug-acquired long QT syndrome. *Therapie*. 2000;55:185–93.
- [11] Friedman MJ, Mull CC, Sharieff GQ, Tsarouhas N. Prolonged QT syndrome in children: an uncommon but potentially fatal entity. *J Emerg Med*. 2003;24:173–9.
- [12] Hata T, Watanabe Y. Cellular pharmacology of AV nodal conduction and automaticity. In: Mazgalev TN, Tcho PJ, editors. *Atrial-AV nodal electrophysiology: A view from the millennium*. New York: Futura; 2000. p. 121.
- [13] Jensen BT, Larroude CE, Rasmussen LP, Holstein-Rathlou NH, Hojgaard MV, Agner E, et al. Beat-to-beat QT dynamics in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2004;9:3–11.
- [14] Lupoglazoff JM, Denjoy I, Villain E, Fressart V, Simon F, Bozio A, et al. Long QT syndrome in neonates: conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:826–30.
- [15] Magnano AR, Holleran S, Ramakrishnan R, Reiffel JA, Bloomfield DM. Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1820–6.
- [16] Maillard C, Boutroy MJ, Fresson J, Barbe F, Hascoet JM. QT interval lengthening in premature infants treated with doxapram. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:540–5.
- [17] Onishi S, Iikura Y, Ushiyama M. The state of pediatric therapy in Japan. *Jpn J Dev Pharmacol Ther*. 1996;9:95–9 (in Japanese).
- [18] Savelieva I, Yap YG, Yi G, Guo XH, Hnatkova K, Camm AJ, et al. Relation of ventricular repolarization to cardiac cycle length in normal subjects, hypertrophic cardiomyopathy, and patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1999;22:649–54.
- [19] Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:1709–14.
- [20] Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea prematurity. *Pediatr Inter*. 2001;43:124–7.

Received December 7, 2006. Revised April 11, 2007. Accepted May 14, 2007.

2

NICU でよく使われる薬剤

① 呼吸器系薬剤

薬品名	商品名	適 応	用法・用量
肺サーファクタント	サーファクテン	呼吸窮迫症候群 (RDS) 胎便吸引症候群 (MAS)	RDS : 120mg/kg/回を 3 ~ 5 回に分けて体位変換しながら気管内に注入 MAS : 120mg を 10 ~ 20mL の生理食塩水で溶解した懸濁液を、1 回 2 ~ 3mL ずつ気管内に注入し気管内洗浄する。体位変換して、吸引液中に胎便がなくなるまで繰り返す。洗浄後も高濃度酸素が必要な場合には二次性サーファクタント欠乏症としてサーファクタント補充療法を行う。
アミノフィリン	アブニシオン注 15mg [#]	未熟児無呼吸発作	アミノフィリンとして、初回投与量を 4 ~ 6mg/kg (本剤 0.8 ~ 1.2mL/kg)、維持量 2 ~ 6mg/kg/日 (本剤 0.4 ~ 1.2mL/kg/日) を 1 日 2 ~ 3 回に分けて緩徐に静注 臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減
テオフィリン	アブネカット経口 10mg [#]	未熟児無呼吸発作	テオフィリンとして初回投与量を 4 ~ 6mg/kg (本剤 1 ~ 1.5mL/kg)、維持量 2 ~ 6mg/kg/日 (本剤 0.5 ~ 1.5mL/kg/日) を 1 日 2 ~ 3 回に分けて経口投与
カフェイン	カフェイン/無水カフェイン	未熟児無呼吸発作	初回 10 ~ 12.5mg/kg を滅菌精製水または乳汁で溶解し、胃管を通して胃内に注入。以後、維持量として 24 時間ごとに 2.5 ~ 3mg/kg を投与。
塩酸ドキサプラム	ドプラム注射液 400mg [*]	未熟児無呼吸発作	0.2 ~ 1mg/kg/時で持続点滴。

テオフィリンの血中濃度をモニタリングし、5 ~ 13 μ g/mL に保つ。
* 新生児には禁忌とされているため同意を取る。

② 循環器系薬剤

薬品名	商品名	適 応	用法・用量
ジゴキシン [#]	ジゴキシン錠 0.125mg ジゴシン注 0.25mg	うっ血性心不全、心房細動・粗動、 発作性上室性頻拍	飽和量 : 0.015 ~ 0.03mg/kg 静注、 0.02 ~ 0.035mg/kg 経口 維持量 : 0.004 ~ 0.008mg/kg/日静注、 0.005 ~ 0.01mg/kg/日 分 2 で経口
エピネフリン	ボスミン注	心停止、ショック	生理食塩水で 10 倍に希釈して 0.1 ~ 0.3mL/kg (0.01mg ~ 0.03mg/kg) 静注 気管内投与する場合は上記量を 20 倍に希釈して注入

ノルエピネフリン	ノルアドレナリン	急性低血圧, ショック	0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴, 最大投与量 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$
塩酸イソプレナリン	プロタノール-L注 0.2mg	急性心不全, 低心拍出症候群	0.05 ~ 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴
塩酸ドパミン	インパン注 50mg	急性循環不全, 無尿, 乏尿	1 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴
塩酸ドブタミン	ドブトレックス注射液 100mg	急性循環不全における心収縮力増強	1 ~ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴
アムリノン	アムコラル注射液 50 カルトニック注射液 100mg	カテコラミンなど他の薬剤の効果が不十分な心不全	1mg/kgを3~5分かけて静注, 引き続き5~15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴
ミルリノン	ミルリール注射液 10mg	カテコラミンなど他の薬剤の効果が不十分な心不全	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を15分かけて静注, 引き続き0.25~0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴
ニトログリセリン	ミリスロール注 1mg ニトログリセリン ACC	新生児遷延性肺高血圧症, 心不全	0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から開始し, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ まで効果を見ながら増量 PPHNでは最大8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ まで増量
アルブロスタジル	リプル注 5 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ バルクス注 5 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ 注射用プロスタンディン 20	新生児遷延性肺高血圧症, 動脈管依存性先天性心疾患 動脈管依存性先天性心疾患	5ng/kg/分で開始し, 効果があれば1ng/kg/分まで減量, 効果がなければ10ng/kg/分まで増量 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴, 最大投与量 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$
塩酸トラゾリン	イミダリン注射液 2%	新生児遷延性肺高血圧症	1mg/kgを5~10分かけて静注, 効果があれば1~2mg/kg/時で持続点滴
硫酸マグネシウム	マグネゾール	新生児遷延性肺高血圧症	150~200mgを5分以上かけて静注, 効果があれば20~100mg/kg/時で持続点滴
一酸化窒素 (NO) ガス*		新生児遷延性肺高血圧症	吸入NO濃度 10ppmを人工呼吸器の吸気回路から投与, 効果があれば吸入酸素濃度 40%, 吸入NO濃度 5ppmまで順次減量, 効果がない場合は20ppmまで上昇させる.
インドメタシン	インダシン静注用 1mg	動脈管開存症	初回 0.2mg/kgを1~24時間かけて静注 2回目 1,250g未満または日齢7未満は0.1mg/kg, 1,250g以上または日齢7以上は0.2mg/kg 3回目 2回目と同量 効果がなければ12~24時間ごとに3回まで投与
メフェナム酸	ポンタールシロップ	動脈管開存症	2mg/kg/回を10倍希釈して12時間毎に3回経口 1~2回の投与で動脈管が開鎖したら追加の必要はない
アデノシン三リン酸二ナトリウム	アデホス-Lコーワ注 10mg ATP 協和注 10/ATP 注 第一 10mg	上室性頻拍	0.075 ~ 0.3mg/kgを原液のまま急速静注
塩酸プロカインアミド	アミサリン注	上室性頻拍, 心室性頻拍	5~15mg/kgを希釈して5分以上かけてゆっくり静注, 20~60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴
塩酸プロプラノロール	インデラル注射液 2mg インデラル錠 10mg	上室性頻拍, 心室性頻拍, 心室性期外収縮, QT延長症候群	0.02~0.1mg/kgを20分以上かけて静注 維持は1~3mg/kg/日を分3で経口
塩酸リドカイン	キシロカイン注	心室性期外収縮, 心室性頻拍	1mg/kgをゆっくり静注, 効果がみられれば50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続点滴

塩酸ベラパミル	ワソラン錠	上室性頻拍, 心室性頻拍	3 ~ 6mg/kg/日 分3で経口
フロセミド	ラシックス注 20mg ラシックス錠 20mg	うっ血性心不全	静注: 1 ~ 2mg/kg/回を 8 ~ 12 時間ごと 経口: 2 ~ 3mg/kg/日 分2 ~ 3
スピロラクトン	アルダクトン A (10%)	うっ血性心不全	1 ~ 2mg/kg/日 分2で経口
カルベリチド	ハンブ注射用 1000	ラシックスに反応しないうっ血性心不全	0.1 µg/kg/分で持続点滴

有効血中濃度 0.8 ~ 2ng/mL

* NO は工業用ガスで, 医療用としては認可されていないのでインフォームドコンセントを取る。

3 中枢神経系薬剤

薬品名	商品名	適 応	用法・用量
フェンバルピタール [#]	フェンバル注射液 100mg フェンバル散 10% ワコピタール坐剤 15	けいれん, てんかん	初回 10 ~ 30mg/kg 筋注 維持 2 ~ 5mg/kg/日 分2 筋注・経口・坐剤
アレピアチン [*]	アレピアチン注 250mg アレピアチン散 10%	けいれん, てんかん	初回 10 ~ 20mg/kg 静注 維持 8 ~ 12mg/kg/日 分2 静注・経口
ジアゼパム	セルシン注射液 10mg ホリゾン注射液 10mg	けいれん, てんかん	0.3 ~ 0.5mg/kg 静注 鎮痙しない場合は最大 2mg/kg/日まで静注
塩酸リドカイン	キシロカイン注射液(2%)	けいれん	初回 1 ~ 2mg/kg 静注 維持 1 ~ 4mg/kg/時で持続点滴
ミダゾラム	ドルミカム注射液 10mg	けいれん, 鎮静	けいれんには 0.1 ~ 0.5mg/kg/時で持続点滴 人工呼吸中の鎮静には 0.03 ~ 0.06mg/kg/時
バルプロ酸ナトリウム ^{\$}	デパケンシロップ (5%) ハイセレニン細粒 (20%, 40%)	けいれん, てんかん	20 ~ 50mg/kg/日 分2 ~ 3で経口
クロナゼパム ^{&}	リボトリール細粒(0.1%) ランドセン細粒(0.1%)	けいれん, てんかん	0.01 ~ 0.05mg/kg/日 分2で経口 最大 0.1mg/kg/日まで増量
ゾニサミド	エクセグラン散 20%	けいれん, てんかん	4 ~ 8mg/kg/日 分2で経口 最大 12mg/kg/日まで増量
グリセリン	グリセオール注	脳浮腫	5 ~ 10mL (0.5 ~ 1g)/kg を 1 ~ 2 時間かけて 静注 3 ~ 4 回/日
D-マンニトール	20%マンニトール注 射液	脳浮腫	5 ~ 10mL (0.5 ~ 1g)/kg を 1 ~ 2 時間かけて 静注 3 ~ 4 回/日
リン酸デキサメタゾンナトリウム	デカドロン注射液	脳浮腫	0.5mg/kg/日 分2で静注
アセタゾラミド	ダイアモックス注射用 500mg ダイアモックス末ノ錠	頭蓋内出血後水頭症, てんかん, 睡眠時無呼吸	経口: 15 ~ 30mg/kg/日 分3 静注: 5 ~ 15mg/kg/日を 8 ~ 12 時間ごと

有効血中濃度 10 ~ 30 µg/mL

* 有効血中濃度 10 ~ 20 µg/mL

\$ 有効血中濃度 50 ~ 100 µg/mL

& 有効血中濃度 10 ~ 20 µg/mL

4

抗菌薬

薬品名	商品名	適応	用法・用量
ペニシリン系			
ベンジルペニシリンカリウム (PC-G)	注射用ペニシリン G カリウム 20万単位	髄膜炎*, 先天梅毒, 破傷風	出生体重 1,200g 未満: 日齢 0~4週 25,000~50,000単位/kg/12時間ごと 静注 1,200~2,000g: 日齢 0~7 25,000~50,000 単位/kg/12時間ごと 静注 日齢 7~ 25,000~75,000 単位/kg/8時間ごと 静注 2,000g 以上: 日齢 0~7 25,000~50,000 単位/kg/8時間ごと 静注 日齢 7~ 25,000~50,000 単位/kg/6時間ごと 静注
アンピシリン (AB-PC)	注射用ピクシリン (250mg)	髄膜炎*, GBS, リステリア敗血症	出生体重 1,200g 未満: 日齢 0~4週 50~100mg/kg/12時間ごと 静注 1,200~2,000g: 日齢 0~7 50~100mg/kg/12時間ごと 静注 日齢 7~ 50~100mg/kg/8時間ごと 静注 2,000g 以上: 日齢 0~7 50~100mg/kg/8時間ごと 静注 日齢 7~ 50~100mg/kg/6時間ごと 静注
ピペラシリンナトリウム (PIPC)	ベントシリン注射用 1g	緑膿菌感染症	100~200mg/kg/日 分2~3 静注
セフェム系			
セフトキシムナトリウム (CTX)	セフトックス注射用 0.5g クラフォラン注射用 0.5g	敗血症, 髄膜炎 GBS, 大腸菌感染症	出生体重 1,200g 未満: 日齢 0~4週 50mg/kg/12時間ごと 静注 1,200~2,000g: 日齢 0~7 50mg/kg/12時間ごと 静注 日齢 7~ 50mg/kg/8時間ごと 静注 2,000g 以上: 日齢 0~7 50mg/kg/12時間ごと 静注
セファメジンナトリウム (CEZ)	セファメジンα注射用 0.25g	大腸菌, クレブシエラ感染症	20mg/kg/12時間ごと 静注 出生体重 2,000g 以上で, 生後1週以降では 20mg/kg/8時間ごと 静注
塩酸セフトゾبران (CZOP)	ファーストシン静注用 0.5g	エンテロバクター, シトロバクター感染症	日齢 0: 20mg/kg を 1~2回/日 静注 日齢 1~7: 20mg/kg を 2~3回/日 静注 日齢 8~: 20mg/kg を 3~4回/日 静注
フロモキシセフナトリウム (FMOX)	フルマリン静注用 0.5g		日齢 0~3: 20mg/kg を 2~3回/日 静注 日齢 4~: 20mg/kg を 3~4回/日 静注, 重症感染症には倍量を投与
カルバペネム系			
イミペネム・シラスタチンナトリウム (IPM/CS)	チエナム点滴用 (0.25g) バイアル		30~60mg/kg/日 を 分3~4で, 1回 30分以上かけて静注 難治性感染症には 100mg/kg/日まで増量



2 NICUでよく使われる薬剤

パニペナム・ベタミプロン (PAPM/BP)	カルベニン点滴用0.25g		30～60mg/kg/日を分3～4で、1回30分以上かけて静注
アミノグリコシド系			
硫酸ゲンタマイシン (GM)*	ゲンタシン注10	新生児早発型敗血症	出生体重1,200g未満: 日齢0～4週 2.5mg/kg/18～24時間ごと点滴静注 1,200～2,000g: 日齢0～7 2.5mg/kg/12～18時間ごと点滴静注 日齢7～ 2.5mg/kg/8時間ごと点滴静注 2,000g以上: 日齢0～7 2.5mg/kg/12時間ごと点滴静注 日齢7～ 2.5mg/kg/8時間ごと点滴静注
硫酸アミカシン (AMK) [§]	硫酸アミカシン注射液 「萬有」100mg ビクリン注射液(100mg)		出生体重1,200g未満: 日齢0～4週 7.5mg/kg/日を分1～2点滴静注 1,200～2,000g: 日齢0～7 7.5mg/kg/日を分2点滴静注 日齢7～ 7.5mg/kg/日を分2～3点滴静注 2,000g以上: 日齢0～7 10mg/kg/日を分2点滴静注 日齢7～ 10mg/kg/日を分3点滴静注
硫酸アルベカシン(ABK)	ハベカシン注射液25mg	MRSA 感染症	4～6mg/kg/日 分2で30分かけて静注
マクロライド系			
エリスロマイシン (EM)	エリスロシンW顆粒20%	クラミジア肺炎, CLD	クラミジア肺炎: 40～50mg/kg/日 分3で経口, 2～3週間 CLDに対する少量持続投与: 10～15mg/kg/日 分3で2～3ヵ月
ペプチド系			
塩酸バンコマイシン (VCM) [△]	塩酸バンコマイシン点 滴静注用0.5g	MRSA 感染症	出生体重1,200g未満: 日齢0～4週 15mg/kg/24時間ごと点滴静注 1,200～2,000g: 日齢0～7 10mg/kg/12～18時間ごと点滴静注 日齢7～ 15mg/kg/8～12時間ごと点滴静注 2,000g以上: 日齢0～7 15mg/kg/12時間ごと点滴静注 日齢7～ 15mg/kg/8時間ごと点滴静注
アムホテリシン B	ファンギゾン	真菌による深在性感染症	0.1～0.25mg/kg/日 持続点滴で開始し、症状をみながら0.5mg/kg/日で維持。最大量0.5～1mg/kg/日
フルシトシン	アンコチル	真菌感染症	50～100mg/kg/日 分4で経口
ミコナゾール	フロリードF注	真菌感染症	4～20mg/kg/日 12時間ごと、1回2時間以上かけて点滴静注
フルコナゾール	ジフルカン静注用50mg	深在性真菌症	生後2週までの深在性真菌症: 6～12mg/kgを1回/3日、1～2時間かけて点滴静注。生後3週までは同用量を1回/2日で投与

髄膜炎に対しては多いほうの量を投与する。

* 血中濃度をピーク値5～10μg/mL, トラフ値<2μg/mLに調節する。

§ 血中濃度をピーク値20～30μg/mL, トラフ値<10μg/mLに調節する。

& 血中濃度をピーク値25～40μg/mL, トラフ値<10μg/mLに調節する。

5 抗ウイルス薬

薬品名	商品名	適 応	用法・用量
アシクロビル	ゾビラックス点滴静注用 250	ヘルペスウイルス感染症	全身型、中枢神経型 HSV 感染症：60mg/kg/日 3 週間 表在型：60mg/kg/日 2 週間 分3で1時間以上かけて点滴静注
ガンシクロビル	デノシン点滴静注用 500mg [#]	先天性・新生児サイトメガロウイルス感染症	12mg/kg/日 6 週間、分2で1時間以上かけて点滴静注
ジドブジン	レトロビルカプセル [#]	新生児 HIV 感染症	2mg/kg/回を6時間毎、経口。生後8～12時間後から開始し、6週間

保健適応はないのでインフォームドコンセントを取る。

6 代謝・電解質補正・ビタミン・栄養剤

薬品	商品名	適 応	用法・用量
カルシウム製剤			
グルコン酸カルシウム	カルチコール注射液 8.5% 5mL 乳酸カルシウム	低カルシウム血症、高カリウム血症	症候性低カルシウム血症、高カリウム血症： 1～2mL/kgを5分以上かけて静注 無症候性低カルシウム血症： 3～6mL/kg/日を持続点滴 無症候性低カルシウム血症に75mg/kg/日を分6～8で経口
マグネシウム製剤			
硫酸マグネシウム	静注用 マグネソール 20mL	低マグネシウム血症	0.5～1mL/kgを筋注または15～20分かけて静注、経過をみながら8～12時間毎に繰り返す
リン製剤			
リン酸二カルシウム	コンクライト-P	低リン血症	110～125mg/kg/日を持続点滴
炭酸水素ナトリウム	メイロン (7% 20mL 管)、メイロン 84 (8.4% 20mL 管)	代謝性アシドーシス、高カリウム血症	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	カリメート散 ケイキサレート	高カリウム血症	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注U-100	高カリウム血症、糖尿病	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。

2 NICUでよく使われる薬剤

ブドウ糖	20%ブドウ糖	低血糖症	1~2mL/kgをゆっくり静注
グルカゴン	注射用グルカゴンG・ノボ、注射用グルカゴンS	難治性低血糖症	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時間ごと、あるいは0.5~1mg/kg/日を持続点滴
アミノ酸製剤	ブレアミン-P注射液、モリブロンF、プロテアミン12X注射液、アミゼットB	アミノ酸補給	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20%、イントラファット注20%、イントラリポス20%	脂肪の補給	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	エレメンミック注	亜鉛、銅、鉄、マンガン、ヨウ素の補給	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*	母乳栄養を行っている極低出生体重児の栄養強化(特にCa、P、蛋白質)に用いる。	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
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	1,000~1,300単位/日 経口
ビタミンB ₆	アデロキシシ注10mg ピリドキサル注10mg 「イセイ」	ビタミンB ₆ 依存症	ビタミンB ₆ 依存性痙攣: 25~50mg/回静注
ビタミンD	アルファロール内用液 0.5μg/mL チョコラA滴	ビタミンD欠乏症、未熟児くる病	0.05~0.2μg/kg/日 1日1回経口 250~1,000U/日 1日1回経口
ビタミンK	ケイツーN静注用10mg ケイツーシロップ0.2% ^{\$}	新生児ビタミンK欠乏症	0.5~2mg/kg/回 静注 1mL(2mg)/回 経口
総合ビタミン剤	M.V.I.注 ネオラミン・マルチV バンビタン末 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	高カロリー輸液100mLに0.2~0.5mLを添加 0.5~1g/日 1日1回経口

新生児にはリン脂質の少ない20%製剤のほうが安全。高間接ビリルビン血症時には、ビリルビンとアルブミンとの結合を阻害するため注意。

* 特別用途食品であり、医薬品ではない。

\$ 浸透圧が高いため10倍に希釈して投与する。



内分泌系薬剤

薬品名	商品名	適応	用法・用量
レボチロキシナトリウム (l-T ₄) [*]	チラーヂンS散	クレチン病、甲状腺機能低下症	l-T ₄ として5~15μg/kg/日 分1で経口
プロピルチオウラシル	チウラジール錠	甲状腺機能亢進症	5~10mg/kg/日 分3で経口
チアマゾール	メルカゾール錠5mg	甲状腺機能亢進症	0.5~1mg/kg/日 分3で経口
ヨウ化カリウム	「純生」ヨウ化カリウム	甲状腺機能亢進症で心不全を認めるもの	10%水溶液を6~8滴/日 経口

リン酸デキサメタゾンナトリウム	デカドロン注射液	急性副腎皮質機能不全、循環不全	0.5mg/kg/日 分2で静注
コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	ソル・コーテフ、サクソン100	先天性副腎過形成症、副腎皮質機能不全	10～20mg/kgを静注、以後同量を24時間かけて持続点滴、または分3で静注
ヒドロコルチゾン	コートリル錠	先天性副腎過形成症、副腎皮質機能不全	先天性副腎過形成の初期治療に100～200mg/m ³ /日 分3で経口、5～7日ごとに減量し、3～4週後に30～40mg/m ³ /日で維持
酢酸フルドコルチゾン	フロリネフ錠	塩類喪失型先天性副腎過形成症	0.025～0.05mg/日 分2で経口



血液疾患治療薬

薬品名	商品名	適応	用法・用量
溶性ピロリン酸第二鉄	インクレミンシロップ	鉄欠乏性貧血	鉄欠乏性貧血： 鉄として4～6mg/kg/日 分2で経口 エリスロポエチン投与時： 鉄として6～12mg/kg/日 分2で経口 極低出生体重児の鉄補充： 鉄として6mg/kg/日 分2で経口
エポエチンアルファ フィルグラスチム	エスポー注射液 750 [#] グラン注射液 75 [*]	未熟児貧血 先天性・特発性好中球減少症	1回 200IU/kg × 週2回 皮下注 50 μg/m ² 1日1回皮下注
ナルトグラスチム	ノイアップ注 25 [*]	先天性・特発性好中球減少症	2 μg/kg 1日1回皮下注（または静注）
レノグラスチム	ノイトロジン注 50 μg [*]	先天性・特発性好中球減少症	2 μg/kg 1日1回皮下注（または静注）
ヘパリンナトリウム	ノボ・ヘパリン注 5千単位 ベミロック、ヘパリンロック用 10単位	汎発性血管内血液凝固症候群、血栓症の治療 輸液ルートの血液凝固の防止	30～50単位/kgを5～10分で静注後、15～20単位/kg/時で持続点滴 70～100単位/kgを5～10分で静注後、25単位/kg/時で持続点滴 輸液、血液1mLあたり1単位の濃度で混和
メシル酸ガベキサート	注射用エフオーワイ 100	汎発性血管内血液凝固症候群	1～2mg/kg/時で持続点滴
アボキナーゼ	ウロキナーゼ	末梢動・静脈閉塞症	4,000～5,000単位/kgを20分以上かけて静注、その後4,000～5,000単位/kg/時で持続点滴
人アンチトロンビンⅢ	アンスロビンP、ノイアート	先天性AT欠乏症、汎発性血管内凝固症候群	40～60単位/kgを30～60分かけて静注 3日間

Hb < 12g/dLを目安で投与開始し、未熟児早期貧血期を脱し、Hb = 10g/dL前後で症状が安定したら中止する。

* 好中球数 1,000/mm³未滿時に投与、5,000/mm³以上に増加した場合は症状をみながら減量。

9

血漿分画製剤

薬品名	商品名	適 応	用法・用量
人血清アルブミン	献血アルブミン 20-ニ チャク	ショック, 低蛋白血症	生理食塩水で5%に希釈し, 10mL/kgを1時間 で静注
加熱人血漿蛋白	プラスマネート・カッター	ショック, 低蛋白血症	10mL/kgを1時間で静注
ポリエチレングリコール	献血ヴェノグロビン-H ヨシトミ	低・無ガンマグロブリン 血症, 重症感染症での	
処理人免疫グロブリン	献血グロベニン-Hニ ヤク	抗生物質との併用, 特発 性血小板減少性紫斑病	100 ~ 150mg (2 ~ 3mL)/kgを最初の1時間は 0.01mL/kg/分,
乾燥スルホ化人免疫 グロブリン	献血ベニロン-I	低・無ガンマグロブリン 血症, 重症感染症での 抗生物質との併用, 特発 性血小板減少性紫斑病	異常所見がなければその後は0.03mL/kg/分で点 滴静注
抗 HB _s 人免疫グロブリ ン*	ヘブスブリン, ヘパト セーラ	新生児の B 型肝炎予防	100 ~ 200 単位 (0.5 ~ 1mL) を筋注
バリビズマブ	シナジス筋注用 50mg/ 100mg*	早産児・CLD児におけ るRSウイルス感染によ る重篤な下気道感染症 の抑制	15mg/kgをRSウイルス流行期に1回/月 筋注

生後5日以内(48時間以内が望ましい)に投与。

* 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ヵ月齢以下の新生児および乳児, ②在胎29~35週の早産で, 6ヵ月齢以下の新生児および乳児, ③過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児, 乳児および幼児, ④24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児, 乳児および幼児

10

その他の薬剤

薬品名	商品名	適 応	用法・用量
シメチジン	タガメット注射液 200mg	上部消化管出血, 胃粘 膜病変	10 ~ 20mg/kg/日 分2 ~ 4で静注, 1週間ま で
ファモチジン	ガスター注射液 10mg	上部消化管出血, 胃粘 膜病変	0.75 ~ 2mg/kg/日 分2で静注, 1週間まで
トロピカミド・フェニレ プリン点眼液	ミドリンP点眼液	眼底検査を目的とする 散瞳	1回1 ~ 2滴を5 ~ 15分おきに2 ~ 3回点眼
塩酸フェニレプリン	ネオシネジンコーワ5% 点眼液	眼底検査を目的とする 散瞳	検査の15 ~ 30分前に1滴点眼
臭化バンクロニウム	ミオブロック静注 4mg*	筋弛緩	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



無呼吸

山崎俊夫
Toshio Yamazaki

● 概念・定義

種々の原因に基づく呼吸の休止を無呼吸といい、その中でも臨床的に問題となる、20秒以上の呼吸休止、あるいは20秒以下でも、徐脈(<100)またはチアノーゼ(desaturation; $SpO_2 < 90\%$)を伴う呼吸休止を無呼吸発作ということが多い。

● 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、中枢神経系異常、呼吸器系異常、感染症、消化器系異常、代謝異常、心血管系異常や体温の不安定などに起因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(表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。

表1 新生児の無呼吸の原因

1. 未熟児無呼吸発作(原発性無呼吸発作)	
2. 二次性無呼吸発作	
中枢神経系異常:	頭蓋内出血、母体に投与された薬物、痙攣、仮死(低酸素性虚血性脳症)、脳ヘルニア、脳奇形、脳梗塞、脳質周囲白質軟化症全身麻酔後、先天性筋疾患
呼吸器系異常:	肺炎、気道の閉塞性病変(後鼻孔閉鎖、Pierre-Robin症候群)、無気肺、喉頭反射、横隔神経麻痺、重症呼吸窮迫症候群、気胸、肺出血、未熟肺
感染症:	敗血症、髄膜炎、壊死性腸炎、RSウイルス感染症
消化器系異常:	経口哺乳に伴うもの、食道炎、胃食道逆流症、消化管穿孔
代謝異常:	低血糖、低カルシウム血症、低・高ナトリウム血症、高アンモニア血症、脱水
心血管系異常:	低血圧、高血圧、心不全、貧血、迷走神経反射の亢進
その他:	高体温、低体温、高い環境温

● 疫学

未熟児無呼吸発作(原発性無呼吸)の頻度は児の未熟性により異なり、出生体重が1,000g未満の超低出生体重児では80%にも及ぶ¹⁾が、出生体重2,500g未満あるいは在胎34週未満の低出生体重児では約25%に低下する²⁾といわれている。

● 成因・病態

未熟児無呼吸発作(原発性無呼吸)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関