

在胎 28 週未満の超早産児のための
NICU マニュアル
(Ver.1.1)

新生児臨床研究ネットワーク
(<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata>)



(2019 All rights reserved by Neonatal Research Network of
Japan)

執筆者（執筆順）

杏林大学

楠田 聡

国立成育医療研究センター

諫山哲哉

大阪母子医療センター

平野慎也

北里大学

中西秀彦

長野県立こども病院

中村友彦

大阪市立総合医療センター

岩見裕子

名古屋大学

早川昌弘

聖マリアンナ医科大学

北東 功

昭和大学

宮沢篤生

大阪母子医療センター

藤村正哲

このマニュアルは、2019年10月に出版された「Neonatal Intensive Care Manual for the infants born less than 28 weeks of gestation (Ver.1)」の日本語版ですので、原本は <http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/pdf/NICUManual.pdf> からダウンロードして下さい。

なお、本書の内容を、法律で認められた場合を除き、許可なく複製することはできません。

また、本書の内容は、執筆者の努力により最新の内容にアップデートされていますが、全ての内容を保証するものではありません。

目次	
0. はじめに	5
1. 蘇生	7
2. 呼吸管理	
非侵襲的呼吸管理	16
人工呼吸器を用いた呼吸管理	18
HFO	22
慢性肺疾患の予防	28
3. 循環管理	
一般管理	37
循環作動薬	42
動脈管開存症の管理	47
脳室内出血の予防	54
4. 輸液管理	
水分電解質管理	59
静脈栄養管理	61
5. 経腸栄養	71
6. 感染管理	83
7. NICU 環境	89

0. はじめに

0.1. 超早産児

わが国の早産児の予後は、新生児集中治療の導入以降急速に進歩し、過去十数年の間に劇的な改善を認めました。このような予後改善の最新の結果は、新生児研究ネットワークの Web サイト (<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/indexe.htm>) で確認できます。しかしながら、在胎 28 週未満で生まれた超早産児の予後は、2016 年出生児では、平均生存率は 90%以上でしたが、生存者の 20%以上が脳性麻痺等の合併症を認めました。これは、これらの超早産児が障害なく生存する可能性はまだ決して十分でないことを意味します。さらに、妊娠 24 週より前に生まれた早産児では、生存率自体も決して高くありません。したがって、在胎 28 週未満の超早産児の管理に最善を尽くす必要があると言えます。

0.2. 本書の特徴

これらの超早産児では、出生後の最初の数週間の集中治療が、予後を改善するために重要です。さらに、超早産児の管理は、常に専門の医療スタッフによるチーム医療によって成し遂げられます。新生児科医に加えて、産科医、新生児看護師、および小児科の多分野の専門家、小児外科医等による、出生前からの一貫した管理が重要です。ただし、NICU 内では、新生児科医が重要な役割を果たします。

従って、本書では NICU 内で勤務する新生児科医のために、以下の点に焦点を当てて記載されています。

- 1 超早産児（在胎 28 週未満の早産児）
- 2 生後数週間の新生児集中治療管理（通常が抜管の準備ができる頃まで）
- 3 新生児医療の専門医

0.3. 本書の内容

生後数週間の超早産児にとって重要なことは、出生時の適切な蘇生、NICU 入室後の体温、呼吸の安定化、その後の呼吸管理、水分管理、循環管理による適切な全身状態の維持、早期の栄養補給、さらに、感染症や神経障害等の合併症の予防が重要です。したがって、このマニュアルは次の項目で構成されています。

- 1 分娩室での蘇生
- 2 呼吸管理
- 3 循環器系のサポート
- 4 輸液
- 5 栄養サポート
- 6 感染管理

7 NICU 環境

本書は NICU の一般的なマニュアルではなく、超早産児の出生後数週間に特化したマニュアルですので、一般的な NICU 管理のその他の詳細については、他の NICU マニュアルを参照してください。

さらに、本書に記載されている管理方法の一部には、RCT により有効性が証明されたものではなく、経験に基づく治療法も含まれます。また、治療方針が施設による異なるものも含まれます。しかしながら、このマニュアルは、わが国の新生児医療のトップリーグ達のコンセンサスに基づいて作成されています。そのため、このマニュアルの管理内容は、現在わが国のトップレベルの NICU で行われている標準化された治療方法と見なすことができます。

本稿はマニュアルの初版であるため、さらに追加する必要がある項目がいくつかあります。将来の知識の蓄積に応じて変更すべきものをあります。もし、本書について、批判も含め、意見がありましたら、是非躊躇なくご連絡下さい。皆さん方の意見がこのマニュアルの将来のバージョンアップにとって不可欠と信じています。

0.4. 謝辞

最後になりますが、本書の執筆者は全て自主的に本マニュアルの作成に参加されたことを述べさせていただきます。

1. 蘇生

1.1 基本概念

新生児の出生は、臍帯結紮により胎盤循環から離脱し、帝泣・呼吸の開始により、肺液で満たされた気道・肺胞を空気で置換し、肺でのガス交換を開始する。この際に、一旦拡張した肺胞が肺サーファクタントの作用により虚脱しないで、機能的残気量が保たれることが重要である。肺胞の酸素分圧の上昇により、胎児期に収縮していた肺血管が弛緩し、肺血管抵抗の減弱に伴い、肺血流量が増加し、肺でのガス交換を促進する。

超早産児の蘇生をする上で考慮すべき特徴として、以下が挙げられる。

- 体格の小ささに加えて、相対的に体幹に比べて頭部が大きい
- 喉頭の位置が高い
- 肺が未熟でサーファクタントの産生が乏しく肺が虚脱しやすい
- 皮膚が脆弱で容易に皮膚損傷を生じる
- 体重に比べて体表面積が大きく体温調整機能が未発達で体温低下がおきやすい
- ストレスや不安定な循環動態により容易に脳室内出血を起こす

1.2. 一般管理

1.2.1 出生前カウンセリング

日本は、世界的に新生児死亡が最も低い国の一つで、中でも超早産児の死亡率の低いことで有名である。それでも、在胎 22-23 週の超早産児や、出生体重 500g 未満の超低出生体重児の死亡率はまだ高く、長期的な神経発達障害の率も決して低くない。そのため、在胎 22 週での出生が予想される時には、時間の許す限り、母体や胎児の状態と、施設の治療成績（ない場合は日本の治療成績）を踏まえて、出生後に蘇生を行うかどうか、蘇生する場合どのような処置まで行うか、児の両親や保護者の希望を聞いて、十分に話し合っておく必要がある。

1.2.2. 分娩様式の選択

超早産児の予後を改善するためにどの分娩様式（経膣分娩、帝王切開）が良いかに関して一定の見解はなく、施設毎に方針が違うのが現状である。基本的に帝王切開の母体適応がなければ経膣分娩を行う施設もあれば、経膣分娩による児への侵襲を避けるために、できるだけ帝王切開、さらには幸帽児分娩を選ぶ施設もある。ただ、結果的に超早産児の約 75%は帝王切開分娩である。

1.2.3. 出生前ステロイド

1 週間以内に分娩が予想される 34 週未満の切迫早産では、母体への出生前ステロイドの投与が推奨されている。出生前ステロイドは、早産児の呼吸窮迫症候群（respiratory distress syndrome: RDS）の予防、脳室内出血の予防、死亡率の減少に有効である。22-

23 週の超早産児に対しての有効性に関してはデータが少ないが、いくつかの観察研究では有効性が報告されており、両親や保護者が出生後の児の蘇生を希望している場合は、出生前ステロイドを投与する。

1.2.4. 蘇生の準備

超早産児の蘇生においては、準備が重要である。表 1 にあるような必要物品を準備し、以下を確認しておく。

- 1) 吸引器の動作確認（吸引圧 100mmHg [13kPa]を超えないように設定）
- 2) ジャクソンリースや T ピース蘇生装置の動作確認
- 3) 喉頭鏡のライトの確認

蘇生では、物品の不足、動作不良などが致命的となるため、物品のチェックリストの使用や、声出し確認が有用である。

1.2.5. 臍帯ミルキング

実施している施設では、産科医に依頼して、臍帯を児から約 30cm のところで結紮切離してもらおう。児をラジアントウォーマー下に移動し、臍帯ミルキングを行う。臍帯は捻転していることが多いため、捻転を介助してミルキングを行うことが重要である。

1.2.6. 保温

超早産児は、体重に比して体表面積が大きく、皮膚も薄いため、急速に体温を喪失し低体温になりやすい。28 週未満の超早産児では、蘇生室の温度を 26°C 以上に保ち、ラジアントウォーマーを使用して、暖かいブランケット、プラスチックラッピング、頭部キャップ、温熱マットレスなどを組み合わせて、蘇生中や入院時の体温を 36.5-37.5°C の範囲に保つ。搬送時や蘇生後の処置時に体温が低下することがあるため、搬送用クベースの温度を 37°C 以上に保っておく。

1.2.7. 蘇生の流れ

新生児の蘇生は、正期産児でも早産児でも、基本的には Neonatal Cardio-Pulmonary Resuscitation (NCPR) の新生児蘇生ガイドラインに従って行われ、Figure 1 の NCPR アルゴリズムが用いられる(1)。

1.2.7.1. 蘇生立会者

主蘇生者（呼吸管理者）は、児の頭側に立ち、ベッドの高さを適切に調整しておく。介助者は、児の両側に立つ。それ以外にも、蘇生全体を見て指示を出す蘇生リーダーや、外回りができる人員がいるほうが望ましい。

1.2.7.2. 皮膚乾燥

在胎 22-23 週の超早産児では、**Gentle handling** が大切である。特に、皮膚が非常に脆弱であるため、刺激のために皮膚を擦ることは避け、暖かいガーゼでやさしく水分をふき取る程度にしたほうが良い。

1.2.7.3. プローブおよび電極の装着

介助者は、速やかに、胸部に心電図モニターの電極、右手に **SpO₂** モニターのプローブを装着する。電極やプローブによる皮膚損傷を防ぐ目的で、皮膚との間にガーゼをはさむことも多い。

1.2.7.4. 呼吸保持

主蘇生者は、**NCPR** アルゴリズム (図 1) に従い、状態の評価を行ない、速やかに口と鼻を吸引し、肩枕を入れて適切な体位 (**Sniffing position**) をとって気道確保した上で、必要に応じて、**Continuous positive airway pressure (CPAP)** やマスクバッグ換気を行う。頸部が屈曲しても過伸展しても気道閉塞しやすく、**Sniffing position** と呼ばれる頸部の適度な伸展位を取ることが重要である。

超早産児は、肺の組織が脆弱で、**Barotraume, Volutrauma, Atelectrauma**、および **Oxygen toxicity** などを受けやすいため、**CPAP** やマスクバッグ換気中は、マノメーターを見ながらの気道内圧の調整と、パルスオキシメーターを見ながらの吸入酸素濃度の調整を行うことが重要である。

初期酸素は、30-60%の吸入酸素濃度を使用し、**SpO₂** 値をモニターしながら、図 1 にある **Target SpO₂** を目指して、適宜酸素濃度を調整する。

超早産児はサーファクタント欠乏により肺胞が虚脱しやすいため、換気の際に呼気相でも **5cmH₂O** 程度の **Positive end-expiratory pressure (PEEP)** をかけて、肺胞の虚脱を防ぐことが重要である。また、最初に肺胞を開く際に高い気道内圧を要することが多く、最初は **20-25cmH₂O** の吸気圧で換気を開始し、胸郭の動きや心拍数の改善具合などを見ながら吸気圧を調整する。

在胎 22-23 週の超早産児では、最終的にはほぼ全例で人工呼吸器管理が必要であるが、出生直後の安定化のためには、マスクバック換気で蘇生することが可能であり、マスクバック換気で状態が安定した後に、落ち着いて気管挿管を行うとよい。ただし、マスクバック換気を行っても徐脈 (**HR<100**) が継続する場合は、すみやかに気管挿管を行う。

1.2.7.5. 循環保持

急激な容量負荷は、脳室内出血のリスクとなるため、明らかな出血などで **Hypovolemia** が疑われるか、蘇生に反応しない場合などを除いて、急激な容量負荷は避けたほうが良い。

1.2.7.6. 気管挿管

気管挿管の成功のためには、図 2 にあるような、適切な Sniffing position をとることが最も大切である。児は、頭部と体幹の軸がずれないようにまっすぐに仰臥位に寝かせる。新生児、特に超早産児は、頭部が大きく、平坦なベッドにそのまま仰臥位に寝かせると、頸部が屈曲して気道閉塞しやすい。このため、軽度で頭部を後屈させて頸部を伸展し、下顎を軽度持ち上げて、下顎と前頸部の間に適度なスペースができるようにするのが大切である (Sniffing position)。その際に、肩枕 (肩の下に巻いたハンドタオルやオムツをおく) をいれると、頭部を後屈 (頸部を伸展) させやすい。また、肩枕の代わりに、頭枕 (頭の下) を入れて、頸部を伸展し、頭部を前方・尾側方向に持ち上げる方法もある。頭部を後屈しすぎると頸部の過伸展となり、喉頭が視線の上に持ち上がりすぎて、声門が見えなくなるため、避けるべきである。

表 2 は、在胎期間、出生体重毎の、気管チューブのサイズや固定位置の参考値である。超早産児においては、2.5mm の気管チューブが入りにくいことも多いため、その場合は、無理せずに 2.0mm の気管チューブを使用することが大切である。

喉頭鏡は 00 または 0 サイズを使用する。超早産児においては、脆弱な気管を損傷するのを避けるためスタイレットを使用せずに挿管することが一般的である。難しい場合はスタイレットを使用してもよいが、気管損傷に注意する必要がある。

1.2.7.7. 気管挿管後

気管挿管後は、呼気 CO₂ 検出器を用いて食道挿管となっていないことを確認し、両側の胸部の聴診により、片肺挿管になっていないことを確認する。

超早産児においては、RDS を合併することが多く、その場合は、速やかに人工肺サーファクタントを投与する。RDS の診断は、高い吸入酸素濃度や吸気圧の必要性、マイクロバブルテスト、胸部 X 線などを参考に行う。

近年、Intubate-Surfactant-Extubation (INSURE) という、気管挿管して、肺サーファクタント投与後にすみやかに抜管して、CPAP 管理を行う方法が慢性肺疾患の予防に有効であることが報告されている。ただし、日本においては、不安定な呼吸循環動態による脳室内出血のリスクが高い超早産児 (特に 22-24 週頃) では、呼吸状態を安定化し、抜管後の再挿管のリスクを避けるため、INSURE は一般的ではなく、脳室内出血のリスクが高い期間 (最低でも生後 72 時間) は、人工呼吸器管理とすることが多い。

1.2.7.8. 蘇生後の処置

超早産児は、低体温になりやすいため、蘇生後も低体温にならないように注意が必要で、搬送には閉鎖式クベースを用い、あらかじめ暖めておく。搬送中や処置中の体温低下を防ぐために、蘇生時に使用した暖かいタオルや、プラスチックラップや帽子などの使用

を継続することも有効である。

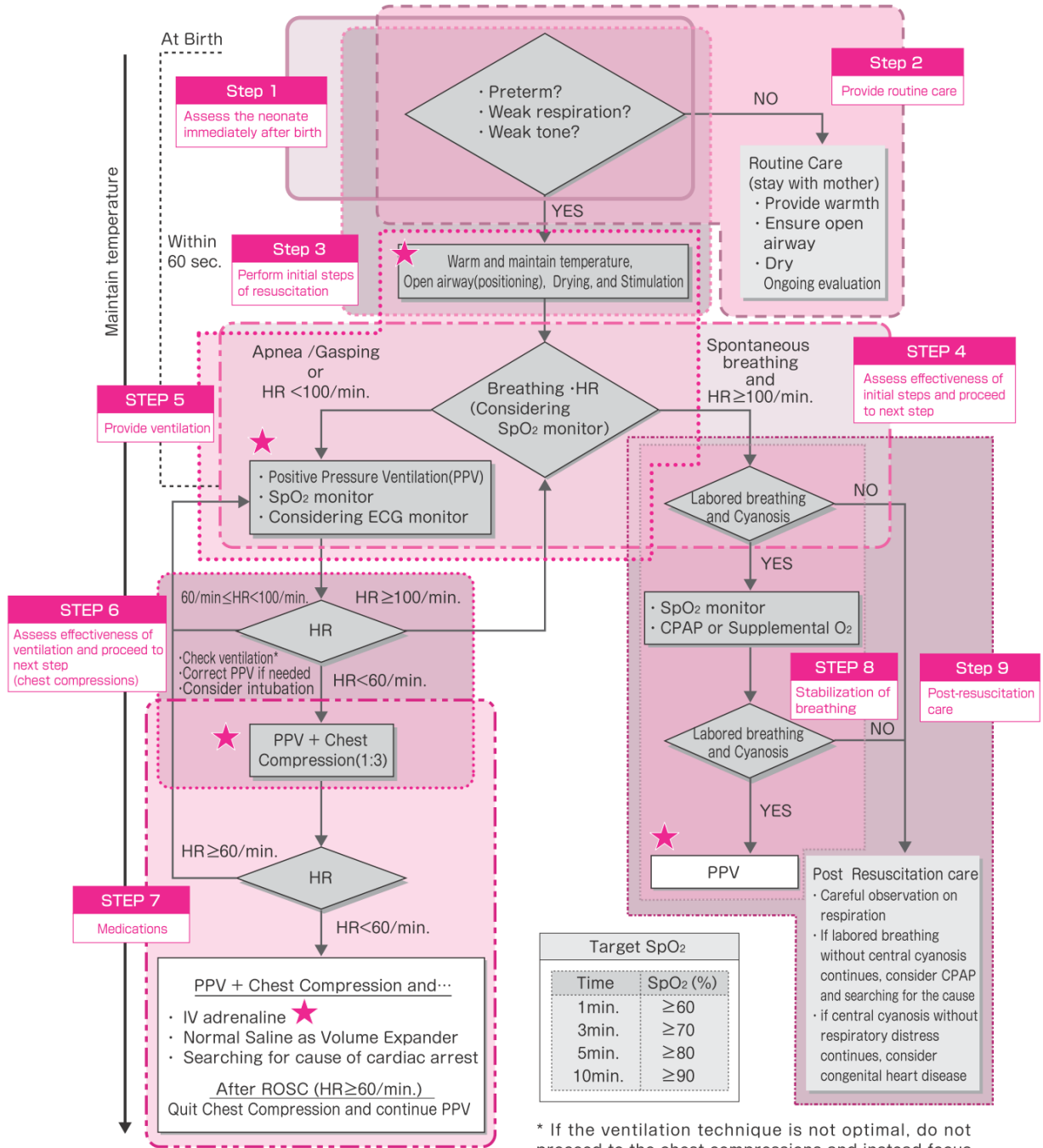
低血糖になりやすいので、こまめに血糖チェックを行い、低血糖予防のために速やかに中心静脈ライン（臍帯静脈ラインか Peripheral inserted central catheter (PICC)）を確保して、ブドウ糖の輸液を開始する。

人工呼吸器管理の必要な超早産児においては、連続的な血圧測定や検査用血液サンプル用に動脈ライン（臍帯動脈ラインか末梢動脈ライン）を確保することが多い。

参考文献

1. 細野茂春 監修. 日本版救急蘇生ガイドライン 2015 に基づく新生児蘇生法テキスト第 3 版. メジカルビュー社, 2016 年 3 月刊行

図1 : NCPR 蘇生アルゴリズム



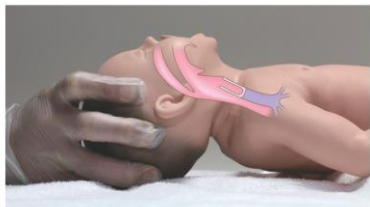
(Japan Resuscitation Council : JRC Guideline of Resuscitation 2015. P247, Igaku-Shoin, 2016)

★considering intubation

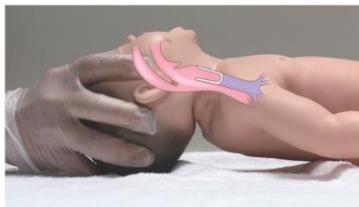
(文献 1)

(図 2) 適切な Sniffing position (頸部の過伸展や屈曲を避ける)

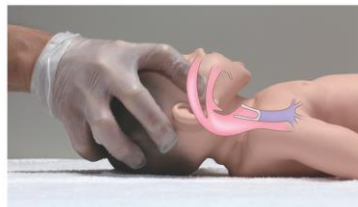
○ Correct :
Position does not impede visibility (lift
the tongue with the laryngoscope blade)



✗ Incorrect :
Position impedes visibility (neck
overextended)



✗ Incorrect :
Position impedes visibility
(neck flexed)



(文献 1)

(表 1) 超早産児の蘇生時に必要な物品

保温	開放型保育器 (ラジアントウォーマー) 搬送用保育器 (暖めておく) 暖かいタオルやガーゼ プラスチックラップ (食品用ラップで可)
呼吸	吸引器、吸引カテーテル (口鼻用 : 6Fr, 8Fr 気管用 : 5Fr, 6Fr) 早産児用フェイスマスク (違うサイズを揃えておく) ジャックソソリリース (マノメーター付き) か T ピース蘇生装置 酸素供給源 (流量計付き)、圧縮空気、酸素空気ブレンダー、流量計
挿管	喉頭鏡 (ハンドル、直型ブレード [サイズ 00、サイズ 0]、予備の電池と電球。 必ず電球が十分につくことを確認しておく) 気管チューブ (内径 : 2mm、2.5mm。各 2 本)、スタイレット 気管チューブ固定用テープ 呼気 CO2 検出器
モニター	聴診器 パルスオキシメーター (SpO2 モニター) とプローブ 呼吸心拍モニターと電極
ライン	臍帯カテーテル (静脈用 5Fr、動脈用 3.5Fr) 末梢静脈用カテーテル (24G) 静脈点滴セット 注射針 (23G、22G、18G) シリンジ (1ml、2.5ml、5ml、10ml) アルコール綿
薬物	生理食塩水、5%ブドウ糖液、10%ブドウ糖液、アドレナリン、炭酸水素ナトリウム、グルコン酸カルシウムなど。 人工肺サーファクタント
その他	滅菌手袋、ガウン、マスク、帽子 栄養チューブ (3Fr、4Fr、5Fr) ハサミ

(表 2) 気管内チューブの選択

体重 (kg)	在胎週数 (週)	チューブサイズ (mm)	口角までの挿入長の目安 (cm)*
<1.0	<28	2.0, 2.5	6.0-7.0
1.0-2.0	28-34	2.5, 3.0	7.0-8.0
2.0-3.0	34-38	3.0, 3.5	8.0-9.0
>3.0	>38	3.5	>9.0

*口角までの挿入長はおおよそ $6 + \text{体重 (kg) cm}$ で計算できる。(1)

2. 呼吸管理

2.1. 非侵襲的呼吸管理および機械的呼吸管理

2.1.1. 基本概念

新生児、特に超早産児は気道から肺胞の呼吸器系の構造、呼吸機能において、その未熟性に伴う特徴があり、それにより肺呼吸への円滑な移行に障害をきたしやすく、何らかの呼吸サポートを要する児がほとんどである。早産児の呼吸器系の構造の特徴としては、ガス交換の面積が小さい、気道が細い、胸郭が柔らかい、横隔膜優位の呼吸様式であるなどがあげられ、呼吸機能の特徴としては、呼吸中枢が未熟、主として鼻呼吸である、肺血管抵抗が高い、肺サーファクタント分泌が不十分であることがあげられる。

呼吸管理、呼吸補助は十分な自発呼吸の下での酸素投与以外は、生理的な呼吸様式（陰圧換気）とは違って体外から陽圧をかけて行うこととなり、長期にわたる場合は、成長途中にある未熟肺に、多かれ少なかれ、障害をあたえることになる（Volutrauma, Barotrauma 等）。また気管挿管下における呼吸管理では呼吸器感染症や声門下狭窄のリスクも増加する。いかに肺障害、肺合併症を少なくするかという観点から非侵襲的（non-invasive）な呼吸管理法（non-invasive respiratory support）が選択されている。

2.1.2 一般管理

呼吸管理の目的は、血液中の酸素分圧および二酸化炭素分圧を正常に保ち、呼吸器症状を安定させることである。挿管、非挿管に関わらず、人工的に呼吸管理が行われている場合には、適切に呼吸管理が施行されているか PO_2 、 PCO_2 を含んだ血液ガスのモニタリング、また過度の陽圧による過膨張や、肺胞虚脱による無気肺の有無などのチェックのための胸部 X 線も評価する必要がある。血液ガスモニタリングは早産児では毎回の採血にて確認するのは侵襲的であるので、パルスオキシメーターや経皮酸素分圧モニターにて SpO_2 を、あるいは、経皮二酸化炭素分圧モニター（; transcutaneous CO_2 :Tc PCO_2 ）により二酸化炭素分圧を、持続的にモニタリングし、必要時血液ガス分析で確認する。血液採取による二酸化炭素分圧は動脈血より静脈血での圧若干高い値を示すことに注意が必要である。

2.1.2.1 非侵襲的呼吸管理の方法

2.1.2.1.1. 酸素

自発呼吸が十分にあるが酸素化不良がある場合に酸素投与を行う。

酸素の過剰投与による高酸素血症は回避すべきであるが、投与不足による低酸素血症も避けなければならない。開始時の吸入酸素濃度は、100% は避け、30%-60%で開始する。パルスオキシメーターで SpO_2 をモニタリングしながら適切な範囲（ SpO_2 90-95%）で増減する 1)。

2.1.2.1.2. Nasal-Continuous positive airway pressure (N-CPAP)

自発呼吸があるが、肺胞の虚脱による呻吟や陥没呼吸などの呼吸器症状があり、酸素投与だけでは改善せず、若干の陽圧が必要と判断される場合におこなう。新生児一過性多呼吸、軽度の RDS、(閉塞性) 無呼吸発作などが適応となる。N-CPAP はプロングを鼻に密着させて、経鼻的に、加温加湿された酸素あるいは空気を供給し、持続的に気道に陽圧をかけ、呼気終末の肺胞の虚脱をふせぐ方法である。おおよその目安として圧は 3–8cmH₂O で開始する。虚脱した肺胞が広がると機能的残気量 (functional residual capacity: FRC) が増え、ガス交換の面積が拡大し、酸素化が改善される。RDS の児に対して、INSURE 後の管理に用いられる。機械的な人工呼吸管理を避けることにより肺障害の減少が期待できる。

2.1.2.1.3. Nasal-Directional positive airway pressure (N-DPAP)

N-CPAP と適応となる疾患はほぼ同じである。N-CPAP が持続的に同じ圧を吸気・呼気の両方の相にかけるのに対し、N-DPAP は、ジェット流を使用することで、呼気吸気変換方式を生み出す。吸気時には児に向かって流れるジェット流によって安定した陽圧をかけ、呼気時には児の呼気を妨げないようにジェット流の方向性を変化させる。その結果、肺に過剰な圧がかからず、呼吸仕事量も軽減し、非侵襲的呼吸管理ができる。

2.1.2.1.4. SiPAP

N-DPAP に”Sigh” (深呼吸) を加え 2 相性 (BiPhasic) の CPAP 管理を可能とする。この BiPhasic モードでは、low CPAP を発生させるベースラインのフローに、追加のフローを提供することで圧力を発生させる。その結果、間欠的に ”Sigh” を作り出し、2 相性に CPAP が変化することで、より多くの虚脱した肺胞を広げ (肺のリクルートメント効果)、換気血流比を改善させ、換気効率をよくする換気方法である。SiPAP 圧の持続時間と回数を設定する。適応となる疾患は、N-CPAP・N-DPAP とほぼ同じである。無呼吸発作で使用する場合は、間欠的な圧の変化が呼吸中枢を刺激し、無呼吸発作の頻度の減少につながる。

2.1.2.1.5. High-flow nasal cannula (HFNC) 高流量経鼻酸素カニューラ

呼吸管理のなかでは酸素療法に分類される。鼻カニューレを用いて、加温加湿された酸素を高流量で供給する。高流量のガスが鼻腔を流れることで、鼻咽頭腔の二酸化炭素の洗い流し、軽度の PEEP が発生することで吸気を楽にし、呼吸仕事量の減少につながる。HFNC は酸素投与と N-CPAP・N-DPAP の中間に位置づけられる呼吸管理法である。酸素濃度、流量、加温加湿の程度を設定し、流量は通常 2L/kg/分で開始する。呼吸状態を見ながら 1–3L/kg/分で調整する。呼気の逃げ道を作るためプロングは鼻孔の 50%以上を閉塞しないような大きさのものを選択する。

N-CPAP・N-DPAP、HFNCはPEEPを作り出すので、無気肺や無呼吸の予防効果が期待され、より早期に抜管を計画することができる。HFNCではN-CPAPやN-DPAPに比べて鼻プロングの密着がないので、PEEPはN-CPAPやN-DPAPに比べると弱い。超早産児では特に自発呼吸の確立が不十分であり、気道陽圧が確実に必要な場合はHHNCではなく、N-CPAPやN-DPAP、気管挿管をしての人工呼吸管理を考慮する。

2.1.2.2. Mechanical Ventilation 人工呼吸管理 2)

2.1.2.2.1 間欠的強制換気(intermittent mandatory Ventilation : IMV)

自発呼吸に関係なく、強制的に換気をおこなう呼吸管理方法である。吸入酸素濃度、最大吸気圧、PEEP、呼吸回数、吸気時間を設定する。自発呼吸の相に関係なく換気するのでファイティング（自発呼吸の呼気の際に強制換気の吸気が同時に起こる）や、それともなう気道内圧の上昇が肺損傷を来すことがある。自発呼吸のない場合や、筋弛緩薬などで自発呼吸が抑制されている時にはファイティングは起こらないが、陽圧による換気が肺損傷に影響をあたえる。

2.1.2.2.2. Synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV)

自発呼吸に同調させ、吸気をトリガーすることによってファイティングをなくし、肺損傷を軽減しようとするIMVを発展させた呼吸管理方法である。吸気トリガーには吸気のフローを感知するもの（フローセンサー）と圧を感知する（圧センサー）の2通りがある。呼吸回数を設定することによって、無呼吸の時間がながくても（自発呼吸回数が設定された呼吸回数未満であっても）強制的に呼吸回数は維持される。

人工呼吸器による人工呼吸管理において重要であるのは1回換気量である。1回換気量のモニタリングが可能な呼吸器では4-6ml/kgとなるように設定する。1回換気量は最大吸気圧とPEEPの差により規定される。臨床的には児の胸の上がり具合や、胸部X線所見、血液ガス検査を考慮して設定を調節する。

2.1.2.2.3. Assist control ventilation (A/CV) or patient trigger ventilation (PTV)

どちらも自発呼吸に同期して（吸気をトリガーして）強制換気を行う補助調節換気である。吸入酸素濃度、最大吸気圧、PEEP、吸気時間を設定する。SIMVとの違いは、呼吸回数の設定が行われないことである。自発呼吸の吸気すべてをトリガーして、補助換気を行う。自発呼吸の回数が減ると、十分な換気量が確保できなくなるので、自発呼吸はあるが、弱く十分な換気が不十分な児で使用される。自発呼吸が少ない場合には必要な呼吸回数を設定してバックアップ換気を設定する。

超早産児では、自発呼吸の少ない不安定な時期は呼吸回数を設定するSIMVが好ましく、自発呼吸が安定してきたらA/CVとし、その後、徐々に最大吸気圧をさげながらウィーニングを計画する。

2.1.2.2.4. Pressure support ventilation (PSV)

吸気のピークフローに対して一定の割合まで流速が低下した時点で吸気を終了(ターミネーション)して呼気に移行する機能をもつ人工呼吸器を利用した補助換気法である。ファイティングをへらし、より呼吸努力の減少が期待できる呼吸管理法である。吸気時間、呼吸回数の設定はおこなわれない。自発呼吸が安定している超早産児に用いられる。

自発呼吸が弱く、安定しない超早産児では、呼吸回数を設定した強制換気 (SIMV) を行い、自発呼吸がしっかりと安定してきたら、SIMV の呼吸回数設定をさげつつ、SIMV(A/CV)に PSV を加え、ウィーニングを計画する。

2.1.2.2.5. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)

比較的新しい人工換気方法である。呼吸は、呼吸中枢から横隔膜へと電気信号が伝わり横隔膜が収縮し、それにより陰圧が形成され肺が拡張するとともに気道へ空気が入ることによりはじまるが、その横隔膜の電気信号を利用して呼吸補助を行う人工換気法である。SIMV のトリガーである吸気時のフローや圧の変化を感知するよりも早く自発呼吸の始まりを感知することができる。また横隔膜の電位に応じた吸気圧を供給することができる。より自発呼吸に近い形の人工呼吸管理法であるが、食道に電極を留置すること、自発呼吸をトリIGGERすることから、超早産児の急性期にはまだ応用が困難である。

2.1.3. 呼吸状態の評価

一般に呻吟、多呼吸、陥没呼吸、チアノーゼ、無呼吸、喘鳴などの臨床症状や SpO₂、TcPO₂、TcPCO₂などのモニタリング所見を参考にし、かつ血液ガス所見から、呼吸管理の必要性和呼吸補助の様式を判断する。人工呼吸管理方法は呼吸不全のタイプがその方法の選択に関与する (表 1)。

2.1.3.1 血液ガス検査

血液ガスの正常値：	PaO ₂	50-80mmHg
	PaCO ₂	40-50mmHg
	pH	7.3-7.45
	HCO ₃ ⁻	20-25mEq/L

人工呼吸における肺障害を避けるために Permissive hypercapnea (呼吸器の設定を緩くし、高炭酸ガス血症の状況にする) を許容する考え方もあるが、高炭酸ガス血症は脳血流の増加をきたすので、hypercapnea を許容する場合は肺障害とともに脳病変の発症にも留意する必要がある。超早産児では、50~60mmHg に保つ。

参考文献

1. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105:55-63.
2. Goldsmith J, Karotkin E, Suresh G, Keszler M. *Assisted Ventilation of the Neonate*. 6th ed. Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2016.

表 1 呼吸障害のタイプ別管理方法

	PO ₂	PCO ₂	病態 (疾患)	関与するパラメータ
換気不全 (低換気)	↓	↑	上気道・下気道狭窄 中枢性低換気・無呼吸発作 肺低形成 気胸 RDS・TTNB	Respiratory Rate Tidal Volume FiO ₂ PEEP
拡散障害	↓	→	肺出血 RDS・TTNB	PEEP FiO ₂
右左シャント	↓	→	PPHN congenital heart disease 無気肺	FiO ₂ Mean Airway Pressure

RDS: respiratory distress syndrome, TTNB: transient tachypnea of the newborn,
PPHN (persistent pulmonary hypertension of the newborn)

2.2. High-Frequency-Oscillatory Ventilation (HFO) 高頻度振動換気

2.2.1. 基本概念

高頻度振動換気 (High Frequency Oscillatory ventilation; HFO) は、平均気道内圧 (mean airway pressure; MAP) により肺を一定に拡張させ、通常肺胞レベルで行われている拡散によるガス交換を気道レベルまで拡大させた人工呼吸管理である。

HFO では、設定した MAP により、肺胞を一定かつ持続的に開存させることが可能である。また解剖学的死腔量よりも少ない換気量を 15Hz 前後の高頻度で振動させるため、肺胞での容積変動が非常に小さく、人工呼吸による肺へのストレス (Volutrauma、Barotrauma) を最小限に抑え、効率の良い換気をもたらす (図 1)。HFO によるこの最小限の容積変動は、肺サーファクタント機能維持の面からも非常に効果的であり、超低出生体重児においても有効な呼吸管理である。

超早産児の肺障害は、たとえ短時間の高濃度酸素や人工呼吸管理であっても引き起こされるため 1,2)、Chronic Lung Disease (CLD) 予防や長期的な呼吸機能維持の観点から考えると、肺損傷を引き起こす可能性の低い HFO は救命目的の使用ではなく出生直後から使用することが重要である。

2.2.2. HFO の作用機序

HFO では、死腔容量より小さい換気量で非生理学的な振動を加えることにより、肺胞レベルでの拡散によってガス交換がなされていく。気道に送り込まれたガスは、ただちに肺胞まで届くのではなく、吸気と呼気が短時間で繰り返される中、気道の各レベルで様々な物理的修飾を受け、最終的に肺胞レベルに到達する。その作動原理には非常に複雑なメカニズムが関与している 3)。

HFO の圧波形、圧変動は、末梢気道に向かうに従い減衰し、肺胞内では非常に小さくなる (図 2)。呼吸器回路の Y ピース部分における圧変化は、吸気相と呼気相の全体の圧力差を示しており、呼吸器設定や気管チューブの太さにも依存するが、通常の人工換気よりも大きい。しかし気管チューブより先の圧変化はこの半分以下となり、さらに気管分岐部から先では気道抵抗を経ることで、実際に肺にかかるアンプリチュードは 1/10 程度以下まで減衰される。このように肺胞に達するごくわずかな換気量で、平均気道内圧は保ったままで換気を維持することが可能である。

2.2.3. 一般管理

2.2.3. 呼吸パラメータの設定

HFO では、主に MAP と piston amplitude を調整することで、酸素化と換気を独立してコントロールすることが可能である (図 1)。

振動発生の方法として、ピストン方式とダイヤフラム方式がある。ピストン方式では、振動は高速に動くピストンにより作り出しており、Stroke Volume (SV) を上昇させた際

に増幅される Amplitude (Amp) に比例して換気量が増大する。体重が比較的大きい児でも、その機能を発揮することが可能である。代表的呼吸器はハミングシリーズで、振動数は 15Hz で固定していることが多い。

ダイアフラム式では、定常流に対して高速バルブ開閉と呼気相ジェットの併用により、MAP と換気振動を作り出しているため、ピストン式と比較してパワーが足りないことから、大きな換気量を生み出すためには、Amp と振動数の両パラメーターを調整する必要がある。一方制度の高いフローセンサーを備えるため 1 回換気量 (high-frequency expired tidal volume; VThf) を調整することが可能である。代表的呼吸器はベビーログである。

2.2.3.2. パラメーターの調整

酸素化の調節：酸素化を改善したい場合には、FIO₂ を上げるか、MAP を上昇させる (表 1)。

換気の調節：PaCO₂ を低下させたい場合には、piston amplitude を上げる。piston amplitude を上昇させることにより、より末梢気道までガス乱流を到達させて CO₂ の拡散を増加させることが可能になる。PaCO₂ が低下しない場合には振動数を下げることが想定されるが、振動数を減少させた場合、肺胞での容積変動が大きくなるため、肺損傷にも繋がる可能性があり、注意が必要である。

ベビーログでは、VThf をコンスタントに調節することができる Volume Guarantee モードがあり、後述する肺容量損傷や過換気を予防することが可能であり超早産児への効果が期待される 4)。その場合には、HFVT を 1~2ml/kg で設定する。

2.2.3.3. HFO の特徴

利点

肺胞での容積変動が非常に小さく、人工呼吸による Barotrauma や Volutrauma を減少させることができる。

HFO の場合、PaO₂ と PaCO₂ レベルをそれぞれ独立してコントロールできるため、設定が簡単である。

欠点

気管チューブから末梢気道までに閉塞や狭窄があった場合、HFO の振動が肺胞に十分に伝わらないため、肺出血や胎便吸引症候群などの閉塞性疾患での使用はその効果が減弱する可能性がある。

MAP の負荷により、持続的に胸腔内圧が上昇し静脈還流が減少し、血圧低下や脳うっ血をきたす。

HOF の適応を表 2 に示す。

2.2.3.4. 呼吸パラメータの調整

2.2.3.4. MAP の調整

HFO の効果を十分に発揮するためには、MAP 設定は非常に重要である。十分量の肺容積が維持できていない場合には、振動が肺胞まで届かずに、結果的に末梢気道が振動によって損傷を受けてしまう。そこで肺胞虚脱を防ぐために Conventional Mechanical Ventilation (CMV) 管理での MAP よりも 2-5 cmH₂O 高めに設定することが推奨されている。

初期設定：超早産児では MAP 12cmH₂O

適宜胸部エックス線で横隔膜前面が第 9 肋間程度に位置するように MAP を調節する必要がある。呼吸器設定が高い急性期には、少なくとも 1 日 1 回の胸部 X 線検査を施行し、肺の過膨張所見がないか確認し、適宜設定を変更する。

CMV と比較して MAP を高く設定するため、静脈還流量が減少による低血圧をきたすことがあり、十分な輸液、カテコラミンサポートを併用する。循環サポートにもかかわらず心機能が維持できない場合には、CMV 管理に変更する。

2.2.3.4.2 SV の調整

SV の目標値は、目標とする CO₂ 値に合わせて調整する。おおよそ PCO₂ 50-60mmHg、pH 7.3 前後を目標に SV を調整する

気管チューブの折れや気道分泌物の貯留を認めた場合には、末梢には有効な振動が伝わらないため、適宜気管内吸引を施行する。

気管内吸引後の肺胞虚脱を防ぐために、閉鎖式吸引カテーテルを使用することが望ましい。

2.2.3.4.3. Sustained inflation(SI) の使用

呼吸器回路を外した後や気管内吸引の施行後は肺胞が虚脱することがある。この状態では HFO の効果が得られないため、酸素化改善が認められない場合には、Sigh により再度肺リクルートメントを行う必要がある。通常、管理中の MAP より 5 cmH₂O 高い気道内圧で、5-10 秒間実施して肺を膨らませる。過剰な圧・時間、不必要な SI は血圧低下や脳血流の変動を引き起こすため、定期的には不要である。

2.2.3.4.4. HFO からの Weaning

まず酸素濃度を下げていき、FiO₂ が 0.4 以下になってから MAP を 1.0 cmH₂O ずつ下げていく。低すぎる MAP は肺の虚脱と肺損傷を惹き起すので、MAP を 6 cmH₂O 以下には下げないようにする。

PCO₂ 50-60mmHg、pH 7.3 前後で、SV を 1 ずつ下げていく。

2.2.3.4.5. 抜管時期

HFO モードから直接抜管することが可能である。

MAP 7-8、FiO₂<0.3 になれば抜管を検討する。

MAP を下げ過ぎると末梢気道が閉塞し、Atelectrauma を生じる可能性がある。また細かい気管チューブでの低 MAP で自発呼吸を強制することは、児に多大な呼吸仕事量を要求するため、超早産児では抜管前の CPAP 管理は行わない。

超早産児の場合、呼吸器設定のウィーニングに伴い、無呼吸発作のため SpO₂ 値が低迷することがあり、そのときはカフェイン投与を考慮する。

2.2.3.5. HFO の長期効果

在胎 29 週未満の早産児を対象に、生後ランダムに HFO と CMV 管理を受けた児の、その後 11-14 歳時における呼吸機能を調査した 2014 年の研究報告では、CMV 群と比較して、呼吸機能パラメーター成績が HFO 群で有意に高かった 5)。出生時の HFO 呼吸管理の選択が、青年期の呼吸機能改善に対しその効果を発揮する可能性がある。

参考文献

1. Yoder, BA, et al. High-frequency oscillatory ventilation: effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162; 1867–76, 2000
2. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 46: 641-3, 1999
3. Slutsky AS, et al. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med.* 29; 347: 630-1, 2002. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:593915.
4. Sánchez Luna M, et al. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome.
5. Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, Calvert S, Greenough A. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med.* 20; 370: 1121-1130, 2014.

表 1 HFO の設定変更方法

	目的	Action
酸素化	PaO2 ↑	MAPを上げる FiO2を上げる
	PaO2 ↓	MAPを下げる FiO2を下げる
換気	PaCO2 ↑	振幅を下げる 振動数を上げる
	PaCO2 ↓	振幅を上げる 振動数を下げる

表 2 HFO の適応疾患

(期待できる疾患)	(懸念される疾患)
<ul style="list-style-type: none"> ■ RDS ■ エアリーク ■ 肺低形成 ■ CLD ■ MAS(気道分泌排泄効果) ■ PPHN 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 閉塞性気道病変 <ul style="list-style-type: none"> ■ 上気道狭窄 ■ MAS(胎便による気道閉塞) ■ 出血傾向を伴う肺出血 ■ 非常に細い気管チューブ ■ 粘稠な気管内分泌物 ■ サーフアクタント補充時 ■ 心不全 ■ 脳室内出血、脳浮腫

図1 HFO における各パラメータ

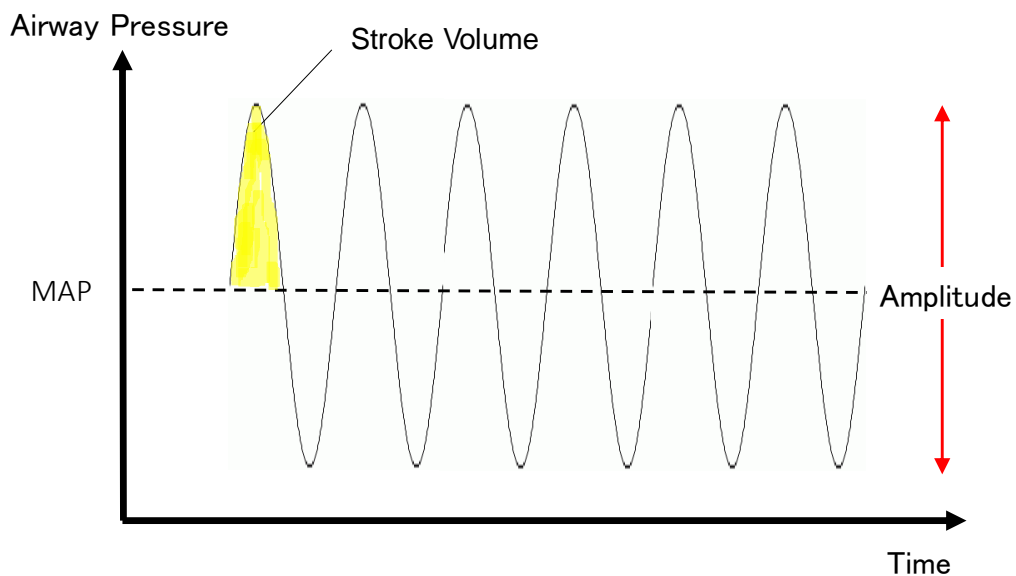
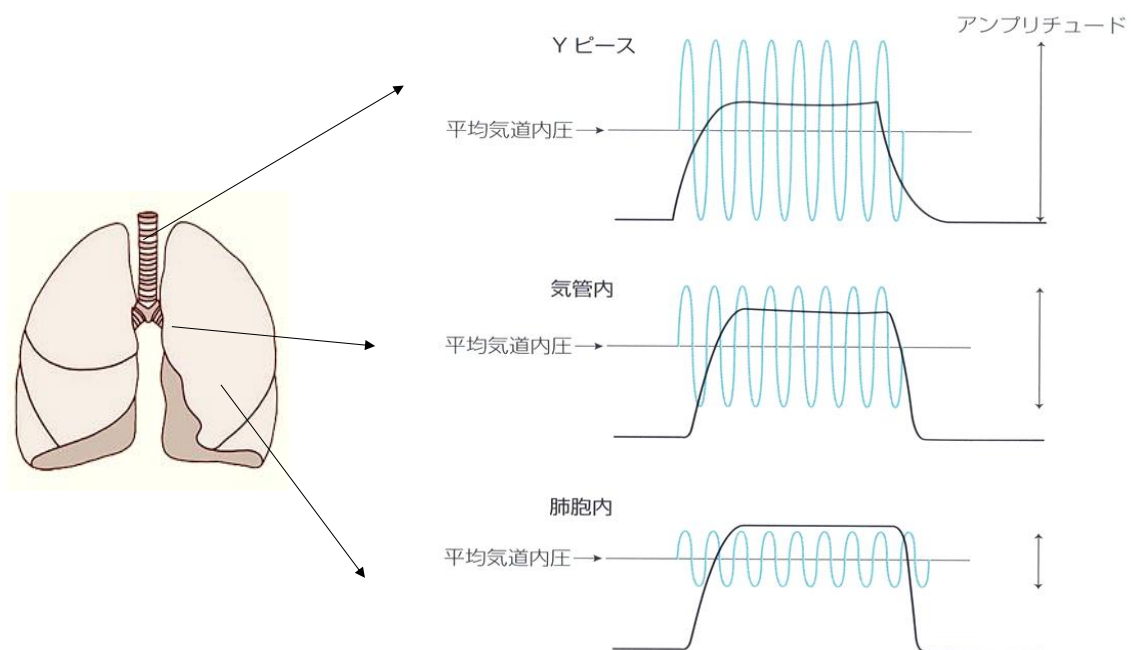


図2 HFO 下での気道各部位における内圧波形



2.3. 慢性肺疾患（CLD）の予防

2.3.1. 基本概念

2.3.1.1. 病態

CLD の病因は、未熟肺をベースに、絨毛膜羊膜炎などの子宮内炎症で活性化された肺胞マクロファージ、多核白血球などの細胞の活性化、炎症性メディエータによる炎症性の損傷(biotrauma)に合わせ、サーファクタント欠乏による無気肺となった肺胞手前の終末細気管支に対する損傷(Atelectrauma)、人工換気によってひきおこされる肺損傷 (ventilator induced lung injury : VILI) などの多因子による。近年はそれらに加え遺伝的背景や母体喫煙などの環境因子も CLD 発症に強くかかわるとされている。したがって、超早産児では特に CLD の予防が重要である。

また、過膨脹肺は肺血管を圧迫し、肺血管抵抗を上げ、低酸素血症や低換気は肺高血圧症を惹起する(図 1)。そのため、長期予後に負の影響を与える。

2.3.1. 臨床的特徴

低酸素血症、換気不全（酸素依存性、人工呼吸器離脱困難）を含めた呼吸不全。身体所見では特に末梢気道の狭窄による呼気性の障害（呼気延長、時に呼気性喘鳴）、慢性的な気腫性変化を反映して胸郭の膨隆を伴うこともある。肺高血圧による右心不全の徴候にも注意を要する。

2.3.1.3. 診断

2.3.1.3.1. 臨床診断および病型分類

日本では、先行する病態（RDS か chorioamnionitis(CAM)、胸部 X 線所見（泡沫状または気腫状陰影）により CLD を 7 つの病型に分類している（表 1）1）。

世界的には Broncho pulmonary dysplasia (BPD)の標準的な診断方法とされる National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)の診断基準を（表 2）で示すが、近年急速に適応が広まっている HFNC についてもその扱いが明確ではない 2）。

修正 36 週時点での酸素投与・呼吸補助の有無という点が診断のために重要であるが、臨床医の判断によって酸素投与・呼吸補助の必要性が過大・過小評価される可能性がある。

2.3.1.3.2. 客観的診断法

上記の通り、CLD の診断は酸素投与や呼吸補助デバイス使用の有無で決定される。しかし、酸素は無呼吸など CLD 以外の病態に対して使用されることがあり、また酸素投与を中止する時期は主治医の進め方に左右される。すなわち、施設や主治医により CLD の診断が左右されてしまう可能性がある。そのため、CLD 診断の標準化を目的として、Oxygen Reduction Test (ORT)が修正 36 週で実施されるようになってきた 3)。在胎 35 週

未満で修正 36 週の時点で酸素投与のみ行われている児に対して、30 分間酸素投与を中止しても呼吸状態が保たれるかどうかを調べる試験である。ORT 対象患者(図 2)と試験方法(表 4)を示す。

2.3.1.3.4. 補助診断法

更に、日齢 28 時点での CLD に比べ、修正 36 週や 40 週での CLD がより呼吸・神経予後を反映するとする報告も出ている 5)。また、CLD の International Neonatal Consortium (INC)から、Premature Infant Respiratory Status (PIRS)という呼吸評価方法も提唱されている(表 5)。

2.3.2. 予防および治療

2.3.2.1. 一般管理

CLD は発達予後に大きく影響するため、予防および重症化の抑制が肝要である。そのためには、子宮内感染の予防、肺損傷を最低限にするために陽圧換気をできる限り避ける努力を図るべきである。

CLD の具体的な治療方法として表にあるものがあげられているが、複合的な病態であるがゆえに、独立して確立したものはない(個々のエビデンスは弱い)のが現状である。しかし出生前ステロイド投与と挿管人工呼吸を最小限にすること、そしてステロイド吸入は重症 CLD の抑制に有効である(在胎 24-26 週の早産児、特に CAM のある早産児の重症 CLD と在宅酸素療法を減らす) 4)。

2.3.2.2. 重症 CLD (人工呼吸器離脱困難症例) の管理

人工呼吸器依存性の重症の CLD の呼吸器設定に関しては各施設で様々な管理方針が試みられている。本邦では HFO を主としている施設も多い。CLD の呼吸管理を難しくさせるのは、肺の中で正常と過膨脹部分、無気肺部分が混在していることである。無気肺を開通させるにはある程度の高い PEEP が必要であり、過膨脹を抑制するために十分な呼気時間を確保する(呼吸回数を多くしない)ことも重要である 6)。長期にわたる人工呼吸器依存となる最重症例では、患者の QOL を確保し、発達を促す目的で気管切開を行うことも考慮される。

また、重症の CLD の場合、高率に肺高血圧症を合併するため、肺血管拡張剤の使用が必要なこともある。定期的に肺高血圧の程度(Pulmonary hypertension score (PH score) など)をチェックする必要もある。感染などによる呼吸の急性増悪時に肺高血圧性クライシス(Pulmonary hypertension crisis (PH crisis))となり、致命的な病態に陥ることに備えておく必要がある。退院後、かかりつけ医と PICU などの高次施設と連携を十分に取っておくことが肝要である。

参考文献

1. 藤村正哲：新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究班「新生児期の疾患とケアに関する研究」平成7年度研究報告書 35-39, 1996
2. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A, et al. Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1822-30.
3. Walsh MC. Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *Pediatrics* [Internet]. 2004;114(5):1305-11. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-0204>
4. Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M, et al. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants; a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F552-556
5. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatr* 2017;171(3):271.
6. Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;14(6):367-73.

表1 慢性肺疾患の病型分類（日本）

病型	RDS	子宮内感染* ¹	X線所見* ²
I	+	-	+
II	+	-	-
III	-	+	+
III'	-	+	-
IV	-	不詳* ³	+
V	-	-	-
VI	分類不能		

*¹: IgM 高値, 絨毛膜羊膜炎, 臍帯炎

*²: 泡沫状または気腫状影

*³: 子宮内感染を疑うが, 胎盤病理検査未施行などの理由で確定できない場合をさす

表2 CLD・BPD の分類



表 3 CLD の治療法

治療法	効果	参考
蘇生、生後直後の酸素使用の抑制	○	
慢性期酸素使用の抑制	○	SpO ₂ 上限を 94%以下に保つ
サーファクタント投与	○	
サーファクタント早期予防投与	○	30 分以内の早期投与が推奨
HFOV	△	本邦では好まれるが、海外から有効な報告なし
nCPAP	○	挿管を避ける目的で使用される
NO 吸入療法	△	有効な場合もある
ステロイド全身投与	○	副作用が重大ではあるが有効
ステロイド吸入	○	重症化抑制に有効
カフェイン投与	○	重症化抑制に有効、特に早期投与
利尿剤投与	△	
気管支拡張剤 β ₂ 刺激薬	×	
ビタミン A、ビタミン E 投与	×	
幹細胞療法	?	臨床応用が待たれる

表 4 ORT (Oxygen Reduction Test)の当院での実施方法 (記入用紙)

①鼻カヌラ酸素漸減の開始 1 時間前から, 有害事象*の有無をチェック

②鼻カヌラ酸素漸減

- ・安静時かつ栄養終了後 30 分以上経過した時点から開始とする.
- ・酸素濃度は変えずに漸減中止する

┌ 流量 1.0-2.0L/min : 0.5L/min. ずつ 5 分間隔で下げる
└ 流量<1.0L/min : 0.1L/min. ずつ 1 分間隔で下げる

③ORT 実施

- ・ 30 分間観察. Failure 基準を満たさないか, 有害事象がないかをチェック
- ・ 酸素投与デバイスは, 試験中は児から外しておく
- ・ 最初の 15 分間で SpO2 $\geq 95\%$ なら, CLD36 なしと判断し試験終了 (Rapid-pass criteria)

Failure 基準 : 以下に該当した時点で CLD36 と診断, 速やかに検査終了.

┌ SpO2 80-89%が 5 分以上
└ SpO2 80%未満が 15 秒以上
無呼吸が頻発するなど, 中止が必要と検査者が判断

Failure 基準を満たさなければ, CLD36 なしと判断

④試験終了後は速やかに元の酸素投与を再開する.

終了後 1 時間は有害事象*の有無をチェック

※**有害事象** (鼻カヌラ漸減開始 1 時間前から試験終了後 1 時間まで観察)

- ・ 無呼吸 (呼吸停止 >20 秒 or 要刺激)
- ・ 徐脈 (HR 80 未満 >10 秒 or 要刺激)
- ・ 終了後 1 時間以内に必要 FiO2 が 5%以上増加

表 5 Premature Infant Respiratory Status (PIRS)

修正 40 週，またはその前に退院する場合はその時点で，以下のどのカテゴリーに分類されるか評価

- (1) 直近 7 日を超えて酸素・呼吸補助を必要としない
- (2) 直近 7 日を超えて酸素・呼吸補助を必要としないが，投薬が必要
- (3) 酸素・呼吸補助を中止できたのは 7 日以内
- (4) 低流量鼻腔吸入が必要 ($NC \leq 1L/m$)
- (5) $1L/min.$ を超える酸素投与または呼吸補助が必要
- (6) 生後 2 週から修正 40 週までに呼吸不全が原因で死亡

呼吸補助：High flow nasal cannula (HFNC)，CPAP，気管挿管など，酸素以外の呼吸管理方法

投薬：利尿剤，気管支拡張剤，ステロイド，カフェイン，血管拡張剤

図1 CLDの病態

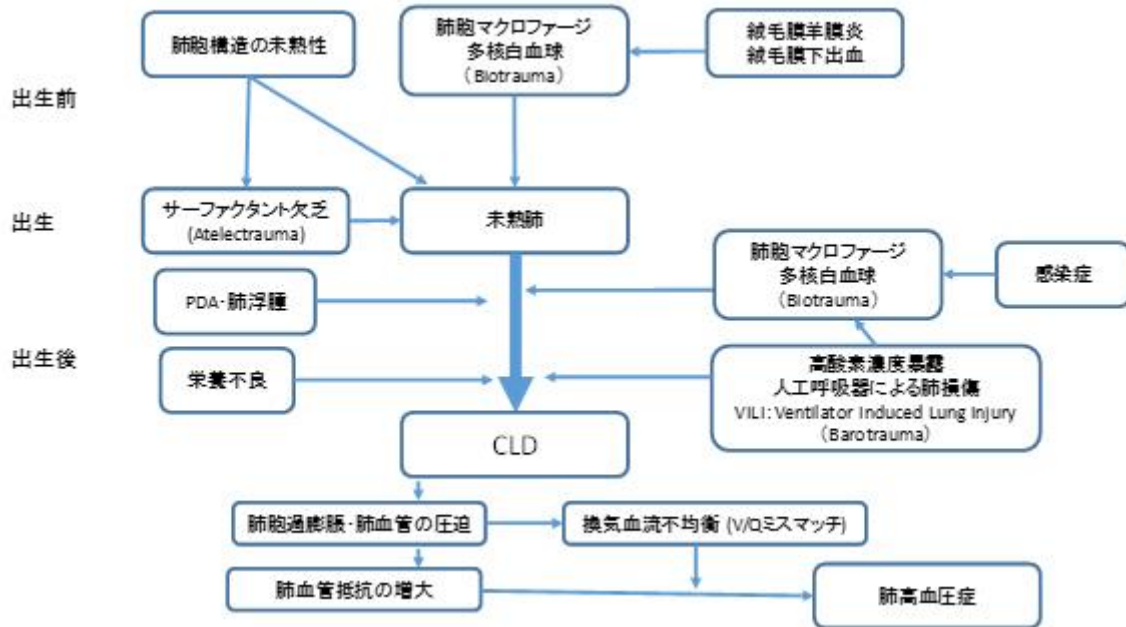


図2 Oxygen reduction test の実施方法

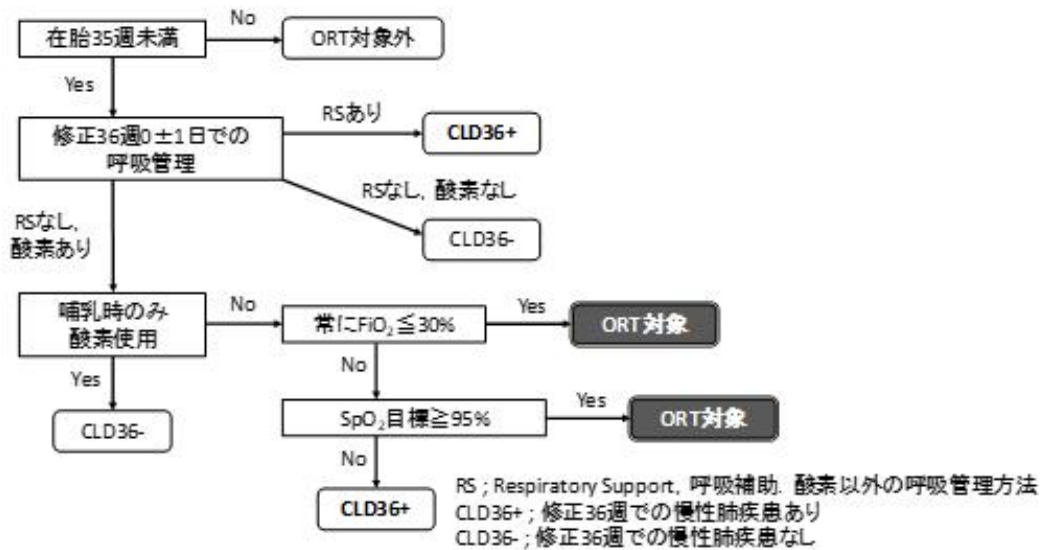


図3 CLDの胸部X-線写真



日齢1

24週出生

RDSあり、サーファクタント投
与後



日齢28

修正28週

挿管中。
肺野は泡沫状気腫状陰影



日齢90

修正36週

いまだ挿管中。
肺野は泡沫状気腫状陰影
索状無気肺、肺過膨脹

本症例は23週出生時、RDSあり、X線所見ありで、本邦の分類ではI型となる。
日齢28日で酸素投与・陽圧人工呼吸を要し、修正36週でもいまだ酸素投与・陽圧人工呼吸を要することから、
NICHDの分類ではSevere BPDに分類される。この後日齢120に気管切開施行された。

3. 循環管理

3.1. 一般管理

3.1.1. 基本概念

3.1.1.1. 超早産児の循環の特徴

3.1.1.2. 出生後の循環の変化

一般に新生児は出生後、血管抵抗の低い胎盤からの分離による体血管抵抗の増大、呼吸開始で肺拡張による肺血管抵抗の低下、動脈管や卵円孔も閉鎖、両心室から全身に血液を送る胎児循環から、成人同様の右室、肺、左室、全身へと血液を送る新生児循環への移行というように劇的に変化する。超早産児では、この劇的変化への適応がより困難となる。

3.1.1.3 心機能の特徴

在胎期間が短いほど心筋の筋線維が少なく、心筋の収縮機構が未熟であり、カテコラミンの含有量や反応性も乏しい。また、心室のコンプライアンスは低く拡張力が乏しく、収縮力も低い。さらにその予備能も少ない。すなわち、超早産児は、生後の後負荷上昇に対する予備力が低く心収縮低下を生じやすい状態である。また、左室リザーブ機能が十分でなく、高心拍数にて心拍出量を維持していることから、未熟児動脈管開存症（Patent ductus arteriosus: PDA）などの容量負荷や徐脈による循環動態への影響も大きくなる。

3.1.1.4. 副腎皮質機能

超早産児はまた、胎盤からの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH : corticotropin-releasing hormone）やエストロゲンなどを介した胎児副腎の成熟が不十分なまま出生し、胎盤から供給されていたコルチゾール基質であるprogesteroneの供給が突然途絶えることから、特に生後早期はストレス時のコルチゾール産生が不十分である。出生前後のストレスに見合った副腎皮質ホルモン産生が見られない。そのため、ステロイドホルモンによるサイトカインの血管透過性亢進作用を抑制する作用が不足する。さらに、ステロイドホルモンのカテコラミンによる血管収縮作用の増強（許容作用）と血管内Naを保持して血管内水分量を増加させる作用が十分でなく、循環動態を不安定となる特徴がある。

3.1.2. 一般管理 1-6)

3.1.2.1. 出生後 24 時間以内の管理

特に超急性期である生後 24 時間以内は、胎児循環からの移行による劇的な変化、出生前後のストレスによる相対的副腎不全、切迫早産の原因となった子宮内感染などによる高サイトカイン血症、母体グルココルチコイド未投与（母体グルココルチコイド投与は、肺の成熟やサーファクタント産生促進だけでなく、早産児の未熟な血管系や消化管粘膜の成熟を促す）などが原因で血管外への水分漏出進行に伴う血管内脱水と浮腫の進行、未熟な皮膚からの不感蒸泄の増加から、絶対的な血管内水分の不足により血圧の低下がみられ

る。そのため、次に示す循環血液量の維持が必要である。

3.1.2.1.1. 投与水分量

超早産児でも、水分管理は、通常 60-80ml/kg/d で開始するが、早産であればあるほど上記理由による脱水が進行しやすいため、結果的に 80-100ml/kg/d、またはそれ以上まで増量したり、容量負荷を要することも多い。このような状況を防ぐために、不感蒸泄を最低限に抑制できるように、保育器内の湿度は限りなく 100%に近い状態で維持する。

3.1.2.1.2. 投与水分量の調節

脱水、つまり前負荷過少による低血圧の指標としては、高体温と関連しない頻脈、乏尿、代謝性アシドーシスの進行、乳酸値上昇、Ht 値の上昇、Na 値上昇などのほか、心臓超音波検査の指標として左房大動脈比 (Left atrium/aorta: LA/Ao) 値の低下、左室拡張期内径 (Left ventricular internal diameter diastolic: LVIDd) の低下、下大静脈の虚脱、脳血流ほか臓器血流の低下、胸部 X 線での心胸比 (Cardio thoracic ratio: CTR) の減少などを総合的に評価する。容量負荷が必要と判断された場合、急激な補正は Intraventricular hemorrhage (IVH) の原因となるため、少しずつ調整する。

容量負荷療法

- ・ 5%アルブミン
- ・ FFP (特に 22-24 週などの超早産児の場合)
- ・ 生食→10-20ml/kgを状態に応じて 1-3 時間かけて投与
- ・ 赤血球輸血：貧血がみられる場合 (Hgb<12g/d) は第一選択。10-15ml/kgを数時間から 6 時間かけて投与する。

3.1.2.1.3. グルココルチコイドの投与

前述したように、超早産児は基本的に相対的副腎不全の状態であり、出生前後の様々なストレスに見合うだけのステロイド分泌が滞っていることから、それを補うためにヒドロコルチゾン 1-2 mg/kg 投与し、サイトカインの血管透過性亢進作用を抑制し、血管外への水分漏出を抑えつつ、過剰な水分投与を行わないようにする。超早産児全例にヒドロコルチゾン 1mg/kg を投与し、効果が不十分である場合、児の未熟性や母体ステロイド投与の有無、浮腫や低血圧の程度から再投与を考慮する方法もある。

3.1.2.1.4. 循環作動薬の使用

心臓超音波検査の結果、心内容量は維持されており心収縮力が低下している場合は、低血圧、乏尿の原因は心機能であると判断し、増悪を認めているならばアシドーシスを是正し、ドブタミン (1-5 μ g/kg/m)、必要ならドパミン (1-3 μ g/kg/min) など循環作動薬投与を考慮する。(循環作動薬の項参照)

3.1.2.2. 出生後 24～72 時間の管理

生後 24 時間から 72 時間は、血管外に漏出していた水分が血管内に戻って血圧が上昇しやすくなる。各種検査にて循環動態をモニタリングしながら、比較的安定していれば毎日水分量を 10-20ml/kg 増量する。

3.1.2.2.1. 循環血液量の調節

処置や呼吸器設定の変更に伴う急激な胸腔内圧の上昇から静脈還流が減少し、静脈うっ滞を引き起こさないように注意する。また、この時期は、血圧上昇に伴う後負荷増大による心拡大や心収縮力低下のため後負荷不整合 (afterload-mismatch) をきたすことがある。後負荷不整合の診断を、左心ポンプ機能の指標として心拍補正平均左室短縮速度 (Mean velocity of circumferential fiber shortening: mVcfc)、後負荷の指標として収縮末期壁応力 (endsystolic wall stress: ESWS) を参考にすることが可能である。

血圧の変動に注意しながら、急性期の血圧低下と同様に、心拍数、尿量、血液検査所見、頭部超音波検査、心臓超音波検査での結果を総合的に評価し、適切な処置を施す。

- ・血管内溢水が疑われるとき：利尿剤 フロセミド 0.5-1mg/kg 静注
- ・後負荷不整合が疑われるとき：血管拡張薬 ニトログリセリン 0.3-1.5 μ g/kg/min 持続静注投与

3.1.2.3. 出生後 72 時間以降の管理

生後 72 時間以降は、出生後の循環動態として比較的血圧も安定しだし、IVH のリスクも低くなる。ただし、在胎週数が少ない 22-23 週、出生体重 500g 未満の児に関しては、児の状態に応じて急性期の綿密な管理の延長が必要となる。

概ねバイタルが安定してきたら、動脈ラインは必要性がなくなり次第抜去する。各バイタルサイン、尿量には引き続き注意し、適宜心臓超音波検査、頭部超音波検査、血液検査を実施する。

Na が低下傾向となり尿中への Na 喪失が著明であれば Na を補充し、心臓超音波検査にて血管内容量、臓器血流の評価、そして動脈管が症候化してこないか注意深く観察することが重要である。生後一週間以降は、在胎週数に関わらず少なくとも収縮期血圧 40mmHg は低いと判断し、各種検査で循環動態を評価する。動脈管開存症に関しては同項に詳細を示す。

3.1.2.4. 晩期循環不全

この病態の病因はまだ完全には解明されていないが、新生児臨床研究ネットワークのデータベースによると、超早産児の 10～20%が晩期循環不全を発症する可能性がある。

7,8)。症状としては、全身状態が安定した生後 2 週間以降に、突然の低血圧、乏尿、浮腫、低ナトリウム血症、高カリウム血症、呼吸状態の悪化などがある。ただし、発症初期段階の唯一の兆候としては、尿量の減少のみである可能性もある。この病態が疑われた場合には、まず脱水症、敗血症、PDA などの他の原因を最初に除外する必要がある。そして、輸液、カテコラミン投与により低血圧などの症状が改善しない場合は、 $1\sim 2\text{mg/kg/dose}$ のヒドロコルチゾンを経脈内投与する必要がある。多くの症例では、ヒドロコルチゾン単回投与で 30 分以内に症状は消失する。初回投与に反応が見られない場合は、症状が改善するまでヒドロコルチゾン投与を繰り返す。ただし、症状は難治性で重度である場合には、バソプレッシン $0.2\sim 1\text{ mU/kg/min}$ の投与を検討する。この病態は超早産児が成熟するにつれて自然に解消し、通常修正 32 週頃以降には発症しなくなる。ただ、低血圧のイベントの後に高率に PVL が発生する可能性があるため、症状の早期発見とヒドロコルチゾンの早期投与が重要である 9)。

3.1.3. 循環状態の評価

3.1.3.1. 血圧

超早産児の循環動態を把握し、必要時に適切なサポートを実施するためには、可能な場合には、出生後、速やかに動脈ラインを確保（末梢動脈、または臍帯動脈）の上、継続的な血圧モニタリングを行う。

超早産児にとっての適正血圧は具体的な数値として明確にはなっていないが、急性期は、最低でも、平均血圧が在胎週数 mmHg 以上（例：在胎 27 週ならば平均血圧 27mmHg）維持するように努める。

3.1.3.2. Echocardiography

ベッドサイドでの心臓超音波検査、特に日本では非侵襲的な新機能のモニタリングツールとして超音波検査を実施してきた歴史があり、急性期には 1 日数回継続的に評価するために積極的に利用する。心拍数や尿量、血液ガス分析で得られる乳酸値、電解質の値も評価しながら、各患児それぞれの状態に応じたテーラーメイドな循環管理を実施することが大切である。

参考文献

1. 日本新生児生育医学会 編. 新生児学テキスト. メディカ出版. 2018.
2. 中村友彦 監修. 長野県立こども病院方式 超低出生体重児の管理マニュアル. メジカルビュー社. 2019.
3. 神奈川県立こども医療センター 編. 新生児診療マニュアル第 6 版. 東京医学社. 2015.
4. 与田仁志 編. ステップアップ新生児循環管理. メディカ出版. 2016

5. 細井 創 監修. 最新 NICU マニュアル 改定第 6 版. 診断と治療社. 2017.
6. 大阪市立総合医療センターNICU マニュアル. 2018
7. Masumoto K, et al. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of rematurity. *Pediatr Res* 2008;63:686-690.
8. Neonatal Research Network of Japan. Network database.
http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/reports/nrn4_all.pdf.
9. Nakanishi H, et al. Clinical characterization and long-term prognosis of neurological development in preterm infants with late-onset circulatory collapse. *J Perinatol*. 2010;30:751-756.

3.2. 心不全に対する循環作動薬の使い方

3.2.1. 概念

超早産児の循環管理において、心不全に対する治療としてよく利用される循環作動薬についてまとめる。血圧の項にて説明した通り、超早産児の場合、心筋発達段階で出生してしまうため成熟児と比較して心不全に陥りやすい。

一般的に、心不全は、心機能障害による静脈圧上昇と心拍出量低下をきたし、身体組織の酸素需要に見合う血液を供給できない状態のことを示す。心拍出量を規定する、拡張能、前負荷、収縮能、後負荷、心拍数に影響を及ぼすことで起こる¹⁾。原因に応じたサポートが必要になるが、新生児の場合、胎児循環からの劇的な循環動態の変化を経験しなければならず、その適応障害のために循環不全に陥る。急性期の管理はその変化をよく理解した上で評価しなければならない。

超早産児の急性期では生後 12-24 時間で左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction: LVEF) は一旦低下後に再上昇し、左室流出路血流速度(Left ventricular outflow: LVO)も同様の経過をたどる。(ただし 25 週未満児の場合は出生直後より低値となる。)移行期のこの時期は容量負荷を要することも多い。正常心筋では、Frank-Starling の法則により左室前負荷 (水分量) を増大させれば左室心筋収縮力が増加し左室一回拍出量および心拍出量も増加するところ、心筋予備能が乏しい超早産児には収縮力増加は期待できない²⁾。そのため全身浮腫が増大してしまうことがある。そのため特に収縮力低下時に前負荷を増大させる対応には注意を要する。心臓超音波検査にて適切に評価し、治療サポートを実施することが重要である。

3.2.1.1. 心不全の背景および原因

未熟性

重症仮死

双胎間輸血症候群 (Twin to twin transfusion syndrome: TTTS)

母体薬剤投与 (リトドリンなど)

心筋炎、心筋症、一過性心筋虚血

重症呼吸障害・PPHN (右心不全)

アシドーシス、高 K 血症、低 Ca 血症、低血糖

PDA

低体温

敗血症

不整脈

3.2.1.2. 症状 1,3)

心拍出量低下：皮膚色不良、四肢冷感、頻脈、血圧低下、尿量低下、腸蠕動低下、腹部

膨満

肺うっ血（左心不全）：多呼吸、陥没呼吸、無呼吸、喘鳴、胸部湿性ラ音、酸素化不良

全身うっ血（右心不全）：浮腫、腹水、肝腫大、尿量低下

3.2.1.3. 診断

胸部 X 線：心拡大（前負荷の評価）、肺うっ血の有無

心電図：不整脈、心筋障害の有無

血液検査：血算、生化学、血ガス分析（ガス交換、アシドーシスの有無）、乳酸値（臓器血流維持の有無）、brain natrium peptide（BNP）、creatin kinase-muscle/brain（CK-MB）やトロポニン T（心筋障害を疑う場合）

心臓超音波検査 2,4,5)

前負荷の評価：Left ventricular end diastolic dimension（LVDd）（体格による正常値評価）、LA/Ao、下大静脈系（呼吸性変動の有無）、left ventricular cardiac output（LVCO）、（循環血液量の評価）

後負荷の評価：end systolic wall stress(ESWS)

収縮能の評価：Ejection fraction(EF)、Fractional shortening(FS)、mVcfc

拡張能の評価：左室流入血流波形、僧帽弁輪速度(E')

3.2.2. 治療

原因・病因が明確で、治療による改善が見込まれる場合は速やかに原疾患の治療を実施する。並行して実施する心不全の治療としては、組織への酸素供給を増やし、酸素・エネルギー需要の低下を図りつつ、身体所見や諸検査の結果をもとに、前、後負荷、収縮、拡張、の内最も適した作用への治療サポートを実施する。

3.2.2.1. 呼吸のサポート

呼吸管理・安静：呼吸努力は酸素消費を増大することから、肺うっ血や呼吸不全時は陽圧換気が有効。換気による胸腔内圧上昇は、後負荷を軽減するが、静脈還流減少によって前負荷を低下させる。肺循環維持のため、著明な酸素化不良や肺高血圧症状が見られる場合は NO 吸入療法を開始する。鎮静は酸素需要を低下させる作用があるが、内因性カテコラミン低下や抹消血管拡張など血圧低下作用に注意。

3.2.2.2. 循環のサポート

前負荷：拡張能を改善させることは困難なので、前負荷が過剰の場合は水分制限や利尿剤を投与。前負荷不足の場合は生理食塩水や血液製剤によって容量負荷を実施。

収縮能：ドパミン(Dopamine: DOA)、ドブタミン(Dobutamine: DOB)などのカテコラミンを投与。ミルリノンは、血管拡張作用と心収縮増強作用を有するが服作用に注

意。

後負荷：相対的に心収縮が不良でかつ血圧が高めの場合、後負荷過剰の可能性ありミルリノンなどを投与。早産児は、前述のように生後2時間以降後負荷が高くなりやすいので注意。敗血症など重症感染症や晩期循環不全では、高心拍出性心不全となり、後負荷低下による組織循環不全となる。各病態に対する治療のほか、カテコラミン、バソプレシン投与により後負荷を高く維持することが有効。

3.2.2.3. 循環作動薬の種類

それぞれの受容体作用機序に合致した治療薬を選択する。アドレナリン受容体である α 1末梢血管収縮、 β 1心筋に作用し、心収縮力増強、心拍数増加、 β 2末梢血管と気管支の拡張に作用と、ドパミン受容体 (Dopamine receptor: DR) 刺激作用として腎動脈拡張など、そして、phosphodiesterase-III (PDEIII) 阻害薬 (ミルリノン、オルプリノン) は血管拡張作用と心収縮増強作用を示す。

3.2.3.1. カテコラミンの使用 (1,6,7,8,9)

塩酸ドパミン

β 作用が主体だが、血中濃度によって異なる薬理作用を発揮する。

0.5-3.0 μ g/kg/min (β 1 > β 2, DA > α 1) 利尿効果、心収縮増強

3-10 μ g/kg/min (β 1 > β 2, α 1, DA) 強心作用として、心拍、血圧とも上昇

10-20 μ g/kg/min (α 1 >> DA, β) 肺毛細血管圧の上昇、末梢血管の収縮、腎血管収縮、頻脈や不整脈などの副作用出現リスク。

塩酸ドブタミン

強力な β 1作用と弱い α 、 β 2作用

ノルアドレナリン放出作用がなく、ドパミンと比較して心拍数増加を引き起こしにくく、心臓酸素消費量を高めずに心収縮力を選択的に増強。1-10 μ g/kg/min で投与されることが多く、高用量では頻脈、不整脈を起こすリスクを上げる。

新生児死亡、脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia: PVL)、IVH 発症率において DOA、DOB の差は明らかではなく、DOA と DOB は 1:1-2 で併用されることが多い。

イソプロテレノール

強力な β 1、 β 2作用

心拍数増加作用があるため特に頻脈傾向の強い超早産児には利用しづらい。末梢血管抵抗を下げる作用があるため血圧低下の原因となる。徐脈傾向の心不全、ショック状態、房室ブロックの時に適応となる。0.01-0.2 μ g/kg/min。

アドレナリン

最も強力な内因性カテコラミン。心収縮や心拍出量とともに心拍数増加も著しい。新生児蘇生、DOA や DOB で血圧が維持できないようなショック状態の時に考慮するが、新生

児領域での持続投与有効性は科学的根拠に乏しい。0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し、必要なら 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量する。

3.2.3.2. グルココルチコイド (2,7,9)

浮腫の予防、循環血液量の維持、前負荷の動員、後負荷の過度な低下予防、心収縮力増強などの循環動態への安定化作用。内因性カテコラミンやカテコラミン製剤の反応性を高める genomic effect がある。容量負荷やカテコラミンの効果が乏しい時、浮腫や低 Na 血症そして臓器血流不良など相対的服腎不全による循環不全で有効。

ヒドロコルチゾン 2-5mg/kg。有害事象としては、高血糖、消化管穿孔のリスクがある。

3.2.3.3. 利尿薬

フロセミド

心拡大や房室弁逆流などの前負荷過剰に伴う心ポンプ不全や、肺うっ血を緩和する効果。即効性で強力な利尿作用を認めるが、腎機能が未熟な超早産児では半減期は約 20 時間とされている。0.5-1mg/kg、6-12hr 毎。

3.2.3.4. 血管拡張薬

3.2.3.4.1. phosphodiesterase-III (PDEIII) 阻害薬

心収縮増強作用と、血管拡張作用を認める強心血管拡張薬 (inodilator)。しかし超早産児では心筋の PDEIII 発現が乏しいため心筋収縮作用は成人より弱い可能性がある。動脈管拡張効果もあるため低容量で使用する。0.1-0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

3.2.3.4.2. ニトログリセリン

静脈拡張による前負荷、細動脈拡張による後負荷を減少させる、心不全に対する減負荷療法薬。また、冠動脈拡張作用により心筋細胞への酸素供給を増加させる。低容量で静脈拡張、高用量で動脈拡張作用を発揮するが、早産児では低容量でも心ポンプ機能改善の効果あり。動脈管開存に注意。0.3-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

3.2.3.4.2. Inhaled Nitric Oxide (iNO)

周産期センターのうち 70%以上で超早産児の PPHN の治療として iNO を投与している (10)。診断は心臓超音波検査で実施し、通常 10ppm で開始し、約 8 時間毎に心臓超音波検査にて心機能、肺高血圧の評価を行い、必要なサポートを加えつつ、SpO₂ 値の推移をもとに weaning を進めている。多くの施設で、適切に循環動態を評価しながら実施することで目立った副作用なく治療できると報告している。

参考文献

1. 日本新生児生育医学会 編. 新生児学テキスト. メディカ出版. 2018.
2. 中村友彦 監修. 長野県立こども病院方式 超低出生体重児の管理マニュアル. メジカルレビュー社. 2019.
3. 神奈川県立こども医療センター 編. 新生児診療マニュアル第6版. 東京医学社. 2015.
4. 与田仁志 編. ステップアップ新生児循環管理. メディカ出版. 2016
5. 細井 創 監修. 最新 NICU マニュアル 改定第6版. 診断と治療社. 2017.
6. 大阪市立総合医療センターNICU マニュアル. 2018
7. Dempsey E, et al. The Use of Cardiotonic Drugs in Neonates. Clin Perinatol. 2019
8. Giesinger RE, et al. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support. Semin. Perinatol. 2016 Apr;40(3):174-88.
9. Sehgal A, et al. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? Eur J Pediatr 2009; 168:907-914.
10. Shiraishi J, et al. Standardization of nitric oxide inhalation in extremely preterm infants in Japan. Pediatr Int 2019;61:152-157..

3.3. PDA の管理

3.3.1. 概念 1,2)

早産児において、生理的な動脈管の自然閉鎖が遅延した状態を PDA という。循環動態に影響を与え、臨床症状を認めるために治療や対応を要する場合、症候性動脈管という。日本のデータベースにて（2003-2014）症候性 PDA は、在胎 24 週で約 58%、在胎 28 週で約 38% 認める。超早産児の場合、循環動態のモニタリングのためにも急性期は毎日、場合によっては一日数回ベッドサイドにおける心臓超音波検査を実施する。心機能とともに、動脈管の有無や動脈管が開存している場合はその影響を評価する。

3.3.1.1 病因

胎生期、妊娠期間が進むにつれて動脈管の内膜肥厚は形成され、生後閉鎖しやすくする準備が整う。早産児の場合、この準備が不十分であること、酸素に対する閉鎖への反応が弱いこと、Prostaglandin E (PGE) や Nitric Oxide (NO) などの生理活性物質により動脈管を開存させようという働きが強いことなどから生後の開存状態を持続しやすい。生後、肺血管抵抗が低下が進むことで短絡血流量も増加する。そのほか、inducible nitric oxide synthase (iNOS) や Tumor necrosis factor α (TNF- α) などのサイトカインが動脈管閉鎖遅延と関連するために子宮内感染や敗血症など新生児感染症が PDA のリスクファクター。

3.3.1.2. 臨床症状および合併症 1-4)

- ① 肺血流増加：肺うっ血症状として多呼吸や陥没呼吸、無呼吸発作、心雑音、肺出血、CLD 発症リスク
- ② 臓器血流低下：脈圧の増大（拡張期<収縮期/2）、尿量減少、腎前性腎不全、末梢冷感、皮膚色不良、腸蠕動抑制、壊死性腸炎、消化管穿孔、脳室周囲白質軟化症
- ③ 左心系への容量負荷：（拡張能低下時）左室収縮力低下、後負荷不整合、肺出血、脳室内出血。（拡張能改善時）左室過収縮、頻脈、脈圧増大、心尖拍動

3.3.1.3. 診断

3.3.1.3.1. 胸部 X 線

肺うっ血、心拡大所見を認める。

3.3.1.3.2. 心臓超音波検査 5)

通常動脈管は肺動脈側よりくびれて閉鎖するため大動脈短軸画面で確認するが、一部大動脈側からくびれてくるため ductal view でも必ず確認する。

- ・最小動脈管径：必ず B モードで測定する。カラードプラで動脈管の血流の幅を測定してしまうと過大評価となりやすい。
- ・動脈管血流：カラードプラによる短絡血流の有無、方向。生後間もなくは肺血管抵抗が

高く右左もしくは両方向血流となる。パルスドプラ法で血流パターンを確認する。一峰性で最高血流速度が低い **pulsatile flow pattern** では短絡量が多く閉鎖傾向にないことを示す。

- ・左肺動脈血流速度：パルスドプラ法にて確認する。拡張末期血流速度が速い、拡張期/収縮期血流速度比が大きいほど動脈管血流量は多い。
 - ・LA/Ao：肺血流増加に伴う流入血増加による左房容量負荷
 - ・LVDd：肺血流増加に伴う流入血増加による左室容量負荷
 - ・EF：心収縮力
- *CoA など動脈管依存性の先天性心疾患がベースにないことを確認

概ね、動脈管径 $> 1.5\text{mm}$ 、LPAedv $> 0.2\text{m/s}$ 、LA/Ao > 1.4 程度を **hemodynamically significant PDA** と判断するが、治療にあたっては、臓器血流を含めた他の検査結果、臨床症状などを含めて総合的に判断する 6)。

在胎 27 週の超早産児の生後 0 日の PDA 写真を図 1、2、3 に示す。

3.3.1.3.4. 頭部・腹部超音波検査

前・中大脳動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈の **resistance index (RI)** 測定によって、動脈管による臓器血流への影響を確認。RI 正常値は通常 0.6-0.7。動脈管血流が多いと高くなる。重症例では、拡張期血流の途絶、逆流が見られる。

3.3.1.3.5. 血液検査

臓器血流の指標として乳酸値、腎機能、またナトリウム利尿ペプチドは動脈管拡張作用を有することから重症化の原因であるとともに結果を示すため **Brain natriuretic peptide (BNP)** や **N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP)** も参考になる。

3.3.2. 治療

3.3.2.1. 支持療法

- ・過剰な容量負荷は肺うっ血など動脈管開存症状を悪化するため、過剰にならないよう適切に水分管理を実施する。ただし、水分制限や利尿薬投与による血管内脱水、臓器血流低下を引き起こさないように注意する。
- ・肺うっ血様である場合は **PEEP** や **MAP** を高めに設定した呼吸管理や、肺血管抵抗を上昇させて肺血流を低下させるような **permissive hypercapnia** 管理を実施する。
- ・Hgb 値は 12g/dl 以上に保つために貧血を認める場合は輸血を行う。
- ・感染などの動脈管開存増悪因子は適切に管理する。

3.3.2.2. 薬物療法

動脈管開存症による臨床症状、心臓超音波検査、頭部・腹部超音波検査、血液検査の結果などをもとに総合的に判断して治療方針を決定する。日本における統一したガイドラインはなく、施設により治療方針は異なるが、症候化する前であっても、超音波検査で PDA が **hemodynamically significant** と判断すれば、早めに治療する施設が多い。また、日本の約半数の施設では、PDA の症候化や脳室内出血の予防を目的に、インドメタシンの予防投与が行われている。

3.3.2.2.1. インドメタシン

- ・プロスタグランジン合成阻害薬の一つ。
- ・超早産児の場合、副作用や効果を考慮して投与量を表 1 のように変更している施設が多い (表 2) 2)。基本的に投与開始日齢が早いほど少量投与にて、12-24 時間間隔で 1 クール 3 回投与としている。
- ・基本的に、特別な理由がない限り投与中に経腸栄養を中止することはない。
- ・1クール内であっても、2回目、3回目投与の前には心臓超音波検査にて動脈管収縮効果、心負荷所見や症状、副作用である尿量減少などの推移を確認し、結果によっては中止や投与間隔の延長などを考慮する (表 2)。閉鎖が確認できたらその時点で中止することが多い。
- ・超早産児の場合は、後々症候化してくるリスクが高いことから、日齢 1 以降も閉鎖傾向になく開存が確認できれば、明らかな症候化所見がなくても治療する施設もある。

3.3.2.2.2. イブプロフェン

- ・プロスタグランジン合成阻害薬の一つ。
- ・日本では、2018 年に未熟児動脈管開存症治療薬として承認。
- ・インドメタシンと比較して効果に有意差なく、腎障害などの副作用の程度が少ない。
- ・1クール 3 回投与、初回 10mg/kg、2回目 5mg/kg、3回目 5mg/kg を 24 時間間隔で投与。
- ・インドメタシン同様に毎回投与前に心臓超音波検査を実施して評価し、副作用も加味して次の投与を考慮する。

3.3.2.3. 動脈管結紮術

3.3.2.3.1. 適応

心臓超音波検査や臨床症状にて動脈管開存症による症候化を認め治療が必要であると判断されている上で、下記のような場合。

- ・内科的治療を施しても閉鎖傾向が得られず効果がないと判断された。
- ・再開通し内科的治療の効果がないと判断された。
- ・合併症や副作用のために薬剤治療が行えない。

- ・内科的治療を繰り返す余裕がないほど心不全症状が顕著。

3.3.2.3.2. 手術合併症

- ・出血、感染、術中の低体温、反回神経麻痺（嘔声、誤嚥）、横隔神経麻痺（横隔膜挙上）、乳び胸、気胸、手術創感染。

3.3.2.3.3. 術後管理

通常は、結紮直後より血圧は上昇する。心臓超音波検査や動脈血圧モニタリングによって、循環動態の変化による脳室内出血の発症などに注意する。特に、術前の心不全が重度で長く続いていたため左室拡大の程度が大きい場合、結紮による急激な心負荷の変化に伴う後負荷不整合により、術後循環不全をきたすことがある。血管拡張薬によるサポートが適応となるが、血管内容量が不足している場合には低血圧になりやすく、それはカテコラミン不応性の難治性低血圧のことが多くステロイド投与が必要になることもある。

参考文献

1. 日本新生児生育医学会 編. 新生児学テキスト. メディカ出版. 2018.
2. 中村友彦 監修. 長野県立こども病院方式 超低出生体重児の管理マニュアル. メジカルビュー社. 2019.
3. 神奈川県立こども医療センター 編. 新生児診療マニュアル第6版. 東京医学社. 2015.
4. 細井 創 監修. 最新NICUマニュアル 改定第6版. 診断と治療社. 2017.
5. 与田仁志 編. ステップアップ新生児循環管理. メディカ出版. 2016
6. Sehgal A, et al. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? Eur J Pediatr 2009; 168:907-914.
- Dempsey E, et al. The Use of Cardiotonic Drugs in Neonates. Clin Perinatol. 2019
8. Giesinger RE, et al. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support. Semin. Perinatol. 2016 Apr;40(3):174-88.
- 9.
10. Shiraishi J, et al. Standardization of nitric oxide inhalation in extremely preterm infants in Japan. Pediatr Int 2019;61:152-157..

表1 インドメタシン投与量

初回投与 生後時間	1回目 (mg/kg)	2回目 (mg/kg)	3回目 (mg/kg)
48時間以内	0.2	0.1	0.1
日齢2-7	0.2	0.2	0.2
日齢7以上	0.25	0.25	0.25

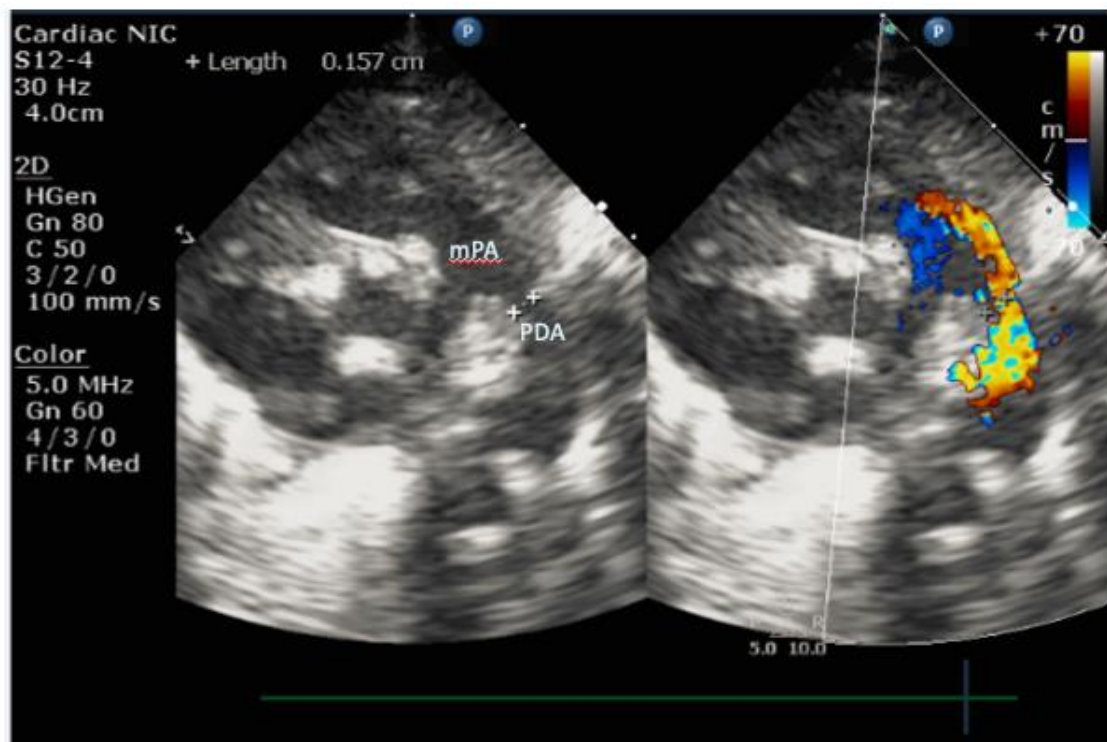
(参考文献1の一部改変)

表2 インドメタシン静注療法副作用の症状

腎障害	尿量減少、浮腫増強
腸管穿孔、壊死 性腸炎	胃残増加、胆汁様/血性胃残、血便、腹部色調 変化、腹部膨満
低血糖	無呼吸発作、易刺激性、痙攣、無症状が多い
血小板低下	臍出血、点滴刺入部出血、採血部止血困難

(参考文献1の一部改変)

図1 在胎 27 週の超早産児の短軸像



PDA の直径は 1.6mm

図2 PDA のシャント血流速度 (連続性パターン)

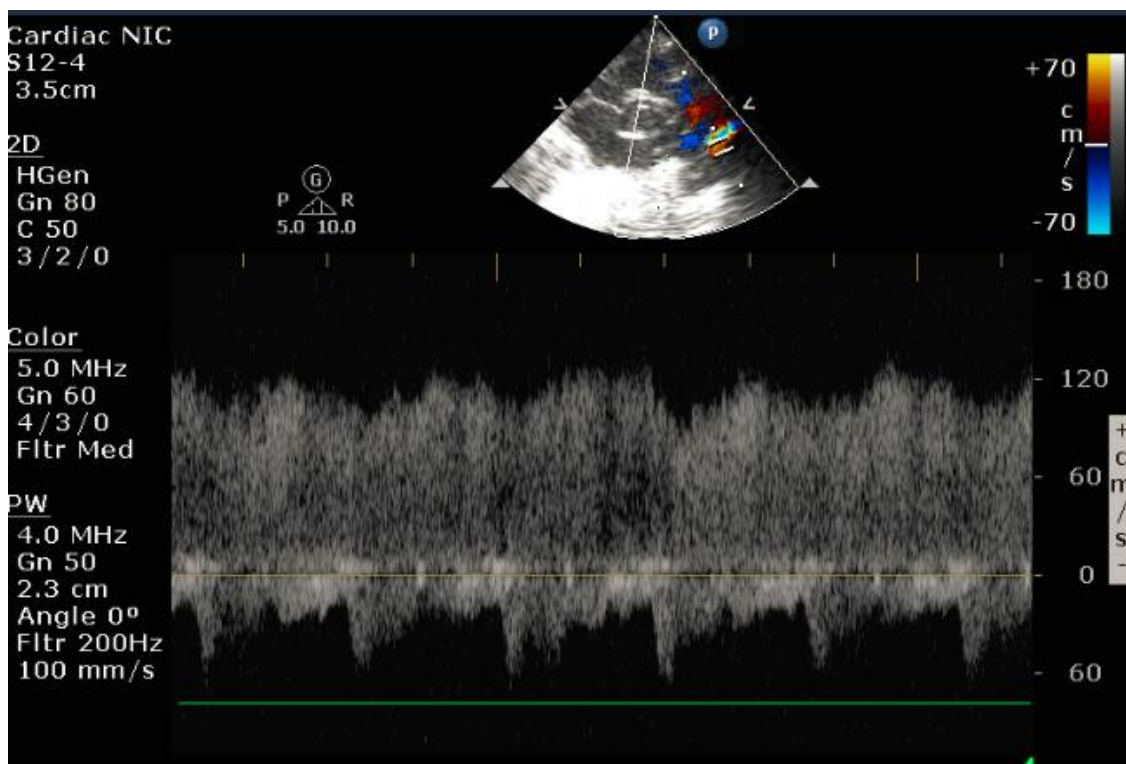
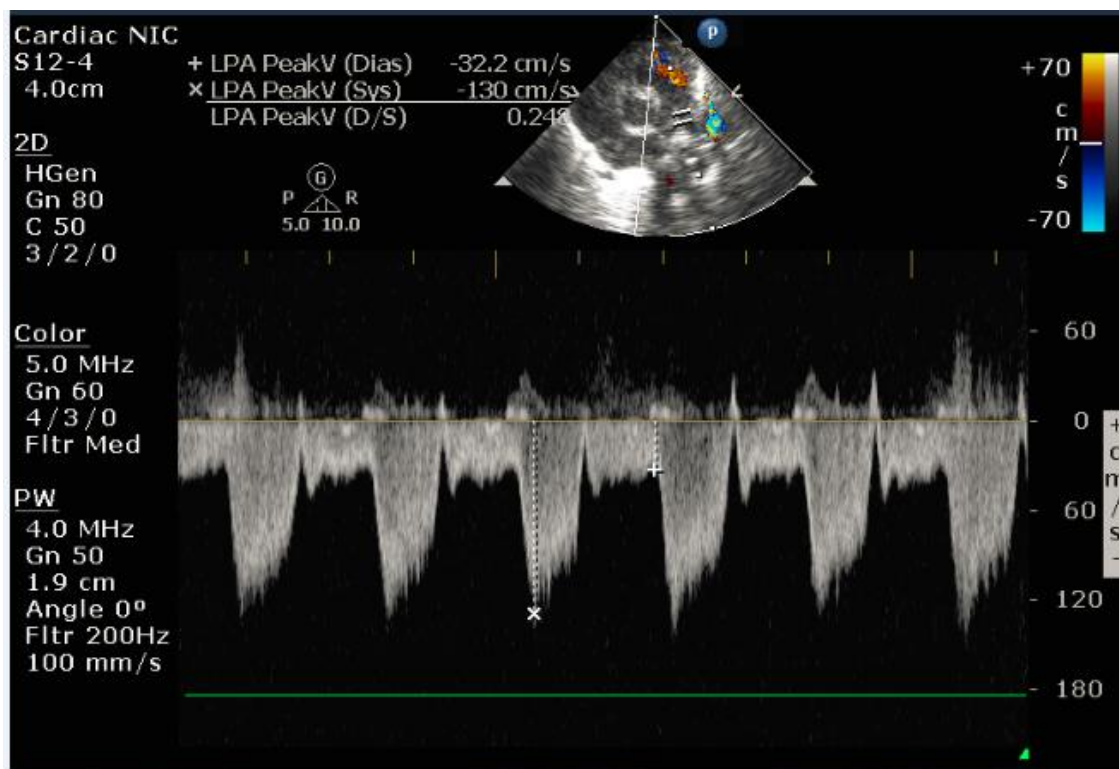


図3 PDAの左肺動脈の拡張末期血流速



拡張末期血流速 0.32 m/s

3.4. IVH の予防

3.4.1. 基本概念

超早産児の頭蓋内出血の多くは未熟な脳室上衣下層に起こる出血が脳室内に穿破するIVHである。IVHの発症頻度については、我が国の極低出生体重児（2003年～2012年出生）においては全体で12.8%、重症IVHは4.6%である

(<http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/syukei.htm>) 1)。

IVHの発症機序は解剖学的、生理学的未熟性が関与している。脳室上衣下層は側脳室のほぼ全周に存在するが、尾状核頭部から視床にかけて最も多く、在胎26週頃まで増大し、その後次第に縮小する。胎児脳に特異的な未熟な細胞成分に富み、神経細胞やグリア細胞が生成される重要な組織である。この部位の血管は壁が薄く非常に脆弱で破綻し易い。また、この領域への血管分布は内側線条体動脈や外側線条体動脈の末梢枝であり、動脈境界領域のため低酸素性の組織障害を受けやすい。脳実質の静脈血流は、大脳髄質静脈から脳室上衣下層部を経て、終末静脈から内大脳静脈へ灌流する。そのため脳血流増加により脳室上衣下層部で鬱滞しやすい。上大静脈と主要な脳静脈間には弁がなく右房圧は直接脳静脈に反映され、心機能低下や肺高血圧、胸腔内圧上昇などにより脳灌流静脈圧が上昇する。脳血流の自動調整能も未熟であり、血圧変動により脳血流が変動する。特に敗血症やアシドーシス、低血圧では自動調節能が障害される。高二酸化炭素血症、新生児発作、啼泣、気管内吸引、昇圧剤投与、高張液の急速投与などは体血圧を上昇させるためIVHの誘引となりうる。IVHに伴う脳実質内出血は、脳室上衣下層の出血で髄室静脈灌流が障害され、脳実質に鬱血が起こることで生じる静脈性出血性梗塞と考えられている。

出血塊による脳脊髄液の流路や吸収部位の閉塞、慢性クモ膜炎による髄液吸収障害により水頭症が進行することがあり、IVHが重症なほど頻度が高い。水頭症に至ると、脳圧亢進や脳室拡大による脳の発育障害、ヘモグロビン融解に起因する遊離鉄イオンの放出がフリーラジカルであることや炎症の波及から脳白質障害が数ヶ月に渡り進行する可能性がある。

予後については、出血の重症度と脳実質病変の有無により異なり、死亡率や水頭症の進行、神経学的後遺症の発症率は重症群（Papileの分類でGrade III+Grade IV、Volpeの分類でGrade III+脳実質病変あり）で高率となる（表1、2）2,3)。わが国での極低出生体重児（2003、2004年出生）の報告では、NICU死亡率はIVHなしで4.4%、軽症群（Papileの分類でGrade I+Grade II）で11.6%、重症群で44.5%であった。退院後の死亡率は0.6～0.7%で差は認めなかった。3歳時の合併症については、脳性麻痺はIVHなし群で6.9%、軽症群で12.6%、重症群で39.7%であった。視力障害（片側・両側盲）ではIVHなし群で0.9%、軽症群で3.6%、重症群で6.8%、知的障害ではIVHなし群で15.5%、軽症群で19.7%、重症群で41.2%と有意にIVH群、特に重症群で高率であった。

3.4.1.1. 診断

IVH の診断には、頭部超音波検査が簡易的で有用である（図 1、表 1）。しかし超音波検査は骨による干渉をうけるため、硬膜下出血や硬膜外出血など IVH 以外の出血の診断は困難なことが多い。これらには頭部 CT や MRI が有用である。出血は経時的に変化するため、経過のフォローが重要である。

3.4.2. 一般管理

頭蓋内出血の臨床症状は、新生児発作、無呼吸発作、発熱、血圧低下、貧血、ショック、黄疸などで特異性に乏しい。また、明らかな臨床症状がないこともあり、ルーチンの頭部超音波検査により発見されることも多い。

IVH の重症度分類として Papile の分類（表 1）が広く用いられている²⁾。Papile の分類は CT 所見による分類であるが超音波検査の分類としても利用されている。早産児の IVH の発症時期は、生後 24 時間以内が 50%、日齢 1 が 25%、日齢 2 が 15% である。IVH の 90% が生後 72 時間以内に発症するため、この時期には特に経時的な観察が必要である。

3.4.2.1. 治療

IVH は直接的な有効な治療法はなく、随伴症状への治療を行う。ショック、アシドーシスに対して適切な循環呼吸管理を行い、貧血・止血凝固異常に対して輸血を行う。出血後水頭症の治療に関して、介入時期や治療の明確なエビデンスは現時点ではない。アセタゾラミド、フロセミドの投与は脳室腹腔シャント（VP シャント）回避率、死亡率、神経学的予後を悪化させ、腎石灰化の危険を高めるとして推奨されていない。反復腰椎穿刺は効果があるとする報告もあるが、中枢神経系感染の危険も増加するため推奨されていない。水頭症の改善がなければ、VP シャント術が行われるが、児の状態として VP シャントが留置できない場合、頭皮下にリザーバーを留置し穿刺排液を行う。早期介入により死亡率、VP シャント回避率、神経学的予後を改善させるという報告がある。

3.4.2.2. 予防

IVH は発症すると重篤な予後をとるため予防が最も重要である。

3.4.2.2.1. 出生前の予防

- ・母体搬送：在胎 28 週未満の院外出生児の重度 IVH の割合は院内出生児より高率である。
- ・母体ステロイド投与：母体へのステロイド投与は RDS 発症予防と共に早産児の IVH の発症を減少させる⁴⁾。

3.4.2.2.2. 出生後の予防

- ・専門施設での管理と minimal handling：早産児の IVH は吸引など通常のケアが原因の 1

つである。従って、習熟した新生児科医、スタッフによる管理が必要である。

- ・インドメタシンの投与：インドメタシンの予防投与（0.1mg/kg/6時間、3日間）はIII～IV度の頭蓋内出血を有意に減少させる（5,6）。
- ・鎮静：塩酸モルヒネ、フェンタニールなどを投与して鎮静をすることで循環動態を安定させ、IVHを減少させる。

3.4.3. 評価

3.4.3.1. 検査

IVHの原因検索と出血による影響をみるため、血算、生化学、凝固検査、血液ガス分析などを行う。出血に伴い新生児発作の出現や脳機能の抑制がみられる可能性があり、持続脳波モニタリングや脳波検査も行う必要がある。

参考文献

1. <http://plaza.umin.ac.jp/nrndata> Analysis from data in /syukei.htm
2. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500gm. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
3. Volpe JJ. Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage. In: *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2008. p. 517- 588.
4. Wei JC, Catalano R, Profit J, et al. Impact of Antenatal Steroids on Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants. *J Perinatol* 2016; 36: 352-356
5. 平野慎也：早産児脳室内出血の予防. *母子保健情報* 62 : 25-26、2010
6. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. (2010) CD000174.

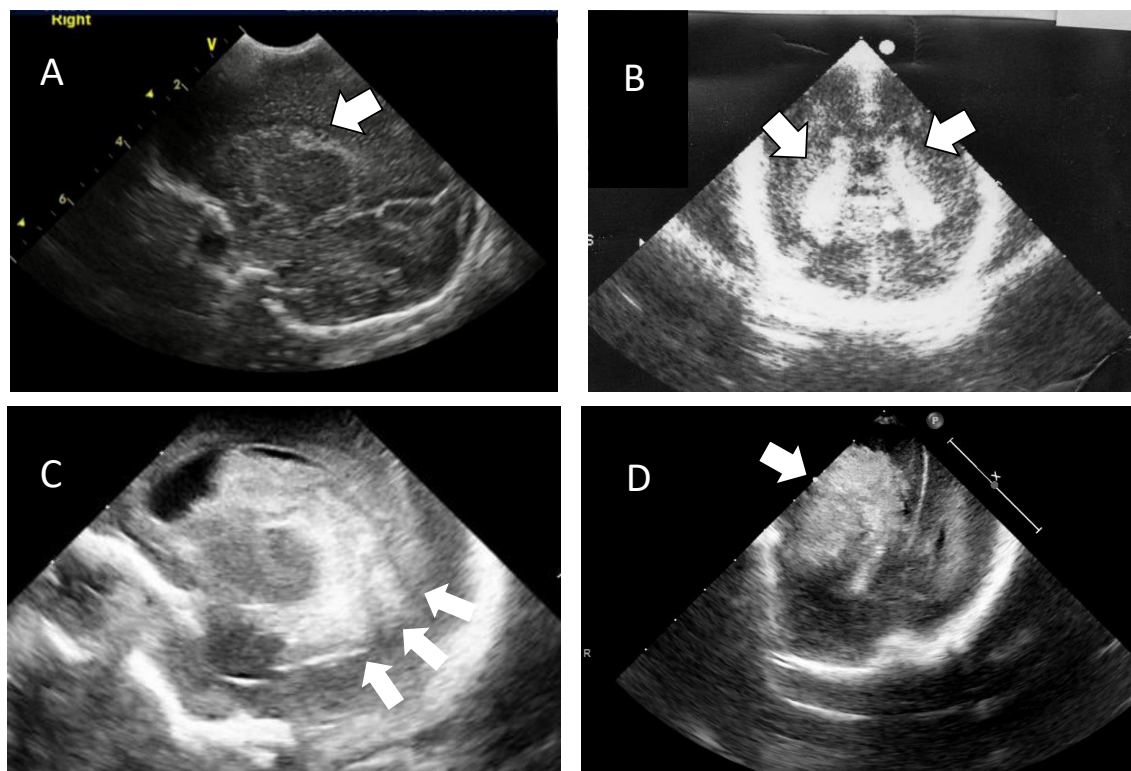
表1 Papileによる脳室内出血の分類

Grade I	脳室上衣下出血のみ
Grade II	脳室拡大のない脳室内出血
Grade III	脳室拡大を伴う脳室内出血
Grade IV	脳実質内出血を伴った脳室内出血

表2 Volpeによる脳室内出血の分類（文献2）

Grade I	脳室上衣下出血±わずかな脳室内出血 (傍矢状断で出血が脳室面積の10%未満)
Grade II	脳室拡大のない脳室内出血 (傍矢状断で出血が脳室面積の10-50%)
Grade III	脳室拡大を伴う脳室内出血 (傍矢状断で出血が脳室面積の50%より大きい)

図1 超音波検査によるIVHの重症度分類



A : Paplie I度、B : Paplie II度、C : Paplie III度、D : Paplie IV度

4. 輸液管理

4.1 水分管理

4.1.1. 一般概念

超早産児を管理する上では輸液療法や経静脈栄養は不可欠であるが、出生後数日の超早産児の循環状態は不安定であり、輸液量の調整や輸液内容については注意を要する。超早産児の出生直後の extracellular fluid は成熟児と比して多く、皮膚や腎機能の成熟にともない extracellular fluid はゆっくりと減少し、胎外に適応してゆく。従って、超早産児の急性期の輸液管理を行う上で細胞外液の排泄を促し成熟児と同様の水分割合に調整することが必要で、かつそのために循環を虚脱させないことが大切となる。超早産児の急性期における水分管理を考える上では不感蒸泄、心機能、腎機能を考慮することが大切である。

妊娠 24 週未満の早産児の血管アクセスの一般的な方法を表 1 に示す。臍帯静脈は、出生後 1 週間までの静脈ラインに使用できる。ただし、その後はカテーテル感染予防のため抜去する。その後は、ダブルルーメン PICC（末梢挿入中心静脈カテーテル）を挿入する。動脈ラインは正確な血圧管理に不可欠ではあるが、さまざまな合併症を引き起こすリスクも存在する。特に、カテーテルからの採血時の血圧低下、採血手技による感染が問題となる。したがって、臍帯動脈カテーテルは必須ではなく、児の全身状態が良好で尿量が維持されている場合は必ずしも必要でない。

4.1.2. 一般管理

4.1.2.1. 水分管理

我が国では超早産児の早期の輸液管理を行う上で、生後早期の保育器の加湿を十分に行うことで不感蒸泄を減少させ、初期の輸液量を制限する方策をとっている施設が多い。その上で、循環状態が改善し利尿期となった場合に、速やかに水分投与量を増量する。一方で米国では高い加湿環境は好まれず、不感蒸泄を加味して輸液療法の水分量が考えられており、日齢 1 では 100-150ml/kg/day 日齢 2 では 120-150ml/kg/day 程度とするマニュアルもある 1)。我が国における輸液の水分量、保育器内の加湿についての例を Table 2 に示す。SGA 児では体内水分量が AGA 児に比して低いことが知られているため、輸液水分量はこの表よりさらに 10-20ml/kg/day 程度の増量が必要である 2)。

急性期の体内水分量は大きく変化することが多く、循環状態も数時間で変化することがある。従って Superior vena cava (SVC) や Inferior vena cava (IVC) の径を超音波で経時的に評価するなどして血管内水分量を評価し水分の補充量を検討する。

4.1.2.2. 電解質管理

電解質の補充については、出生直後の輸液では一般的に不要である。特に利尿期に入ると血清 Na は上昇するため、積極的に投与すると高 Na 血症を来すため注意が必要である。一度上昇したナトリウムが低下し始めるタイミングで補充を開始するとよい。一般的

には生後 2-3 日目から Table 3 のように投与を行う 3)。超早産児では腎機能が未熟でありナトリウムの尿への排泄が多いため補充量がまれに 10 mEq/kg/day 近くになることもある。血清 K については生後 2 日あたりまでは利尿がついていても高カリウム血症を来すことがあり、ナトリウムと同様補充は生後 3 日あたりまで不要である。以後は Table 3 のように 2 から 3 mEq/kg/day 程度の補充が必要である。

4.1.2.3 ミネラル

カルシウムは生後早期からの補充が必要である。出生直後の輸液から 30 mg/kg/day で投与を開始し、連日増量を行い輸液で 40-60 mg/kg/day にて投与を行う (Table 3)。リンも早期からの投与が必要であるが、投与に使用する薬剤がリン酸ナトリウム製剤であり、ナトリウムを含有することから生直後の投与が難しい。生後 24 時間以降で、利尿が確立し高ナトリウム血症が許容範囲であれば 20-30 mg/kg/day で投与を開始する (Table 3.)。

マグネシウムもカルシウムやリンと同様に生体にとって重要な元素である。細胞内に多く存在し、酵素活性や神経伝達にも重要な役割を果たしている。ESPGHAN のガイドラインでは生後早期からのマグネシウムの補充が重要であると述べられているが我が国では、一般的に急性期の投与を行っていない施設が多い。日齢 4 から 5 日目から投与を考慮する施設が多いと考えられる 2)。

4.2. 静脈栄養

4.2.1. 一般概念

超早産児は種々の栄養素の蓄積がほとんどない状態で出生する。また、消化管蠕動能や消化液の分泌能も低く成長に見合うだけの経腸栄養量に達するには2から3週程度の期間を要することが多い。更に出生後、必須栄養素の補充がない場合急速に代謝的に危機に陥る可能性が高い。これらのことを防止するため生後直ちに経静脈栄養を開始する必要がある。ただし、どのような栄養素がどれくらい、どの期間必要なのかということについての明確なエビデンスはない。以下示す栄養素についての投与の必要性和所要量は European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)の2018年における経静脈栄養の推奨量を参考とした。

4.2.2. 一般管理

4.2.2.1. ブドウ糖

ブドウ糖は脳の活動を維持するために不可欠である。神経細胞はケトン体も利用できるが、超早産児ではこれも少ないため、ブドウ糖の確実な補充が必要となる。一般的に肝臓で産生しているブドウ糖の量は5 mg/kg/min であると言われている。超早産児では Glycolysis や gluconeogenesis に関する酵素の発現が低いことやグリコーゲンの貯蔵が少ないことから、初期のブドウ糖投与量としては5 mg/kg/min で開始し、血糖値をみつつ調整を行う (Table 3) 2)。特に生後24時間は不安定で上記投与量で高血糖となることもあるため注意が必要である。GIR をある程度低下させても血糖が200 mg/dL を超えるような場合にはインスリンの投与も検討する。

血糖が安定しているようであればヨーロッパ (ESPGHAN) では8-10 mg/kg/min を目標量と設定している。過剰な糖は利用できないばかりでなく脂肪酸に変換されその際にエネルギーを消費することが知られており、最高量としては ESPGHAN では12 mg/kg/min としている。

4.2.2.2. アミノ酸

アミノ酸は体たんぱくを合成し身体の成長を促す上で必要である。さらに細胞の機能を維持するためにも早期からの補充が必要であると考えられている。胎児の発育には3.5-4 g/kg/day のアミノ酸が必要であるとされている。従って経静脈栄養で胎内での成長と同様の体重増加をはかることを考える際には3-4 g/kg/day のアミノ酸投与が必要である4)。またアミノ酸の補充がない場合、体蛋白は1 g/kg/day の速度で異化されることが知られている。AGA 児では出生直後から3 g/kg/day の投与で悪影響はないとされている。ESPGAN では3-3.5 g/kg/day が推奨投与量とされている。Table 3 に日齢ごとの投与量を示す5)。

新生児向けのアミノ酸製剤は我が国では存在しないが、Pleamin-P が小児用に考えられた製剤であり、これを使用している施設が多いと考えられる。日本と米国のアミノ酸製剤

の違いを Table 4 に示す。各種製剤間で大きな違いはないようであるが、Trophamine と Premasol は必須アミノ酸と非必須アミノ酸中のグルタミン酸とアスパラギン酸の含有量が多くなっている。

4.2.2.3. 脂肪

脂肪製剤は 1g あたり約 9 Cal と熱量が高く、大きなエネルギー源となっている。さらに、必須脂肪酸の供給源としても重要である。適切なカロリーが得られなければ投与したアミノ酸が有効に利用できないため早い時期での投与が必要であると考えられる。一方で、脂肪の投与によって呼吸の状態が増悪したとの報告もあり、急性期の投与に当たっては呼吸状態の観察をしっかりと行う必要がある (6,7)。

我が国の脂肪製剤は大豆由来製剤のみである。長期の脂肪製剤投与は胆汁うっ滞のリスクが高くなると言われており、その原因として ω -6 系の脂肪酸が炎症を惹起するためと考えられている (8)。胆汁うっ滞の予防、治療に ω -3 系脂肪酸を多く含んだ魚油由来の脂肪製剤が有効であることが報告されており、海外では承認されているが我が国では入手が困難である。我が国と諸外国で入手可能な脂肪製剤を Table 5 に示す。

4.2.2.4. ビタミン、微量元素

他の製剤同様に新生児のビタミンと微量元素の必要量を補うことが出来る注射用製剤は存在しない。早産児の各種ビタミンの所要量と日本と米国で市販されているビタミン剤の内容については Table 6 に、微量元素の所要量と日本と米国で市販されている微量元素製剤の内容を Table 7 に示す (9,10)。ビタミンについては Product name 下の括弧内の投与量が一般的に用いられていると考える。ビタミン製剤についてはこの投与量でそれぞれの推奨されている 1 日あたりの所要量はおおむねまかなうことが出来る。微量元素製剤については、所要量より多くなるものが存在するため長期投与となる際には注意を要する。それぞれ、生後 3 日以降から投与を行う。

4.2.2.6. 輸液の実際

静脈栄養の輸液は浸透圧が高いため、通常中心静脈カテーテルを挿入する。新生児では一般的に末梢静脈から挿入する中心静脈カテーテルを利用するが皮膚の未熟性が高い 22-23 週の子や末梢静脈の確保が困難である場合には臍静脈カテーテルを利用することもある。配合変化が請じるものがあるため、ダブルルーメンのカテーテルを利用することが望ましい。我が国では、新生児の静脈栄養にそのまま利用できる市販の製剤は発売されておらず、それぞれの施設で作成する必要がある。静脈栄養製剤の作成はフード内で行うことが望ましい。また無菌的に投与するために閉鎖回路の利用と輸液フィルターを使用する。脂肪製剤については本来、末梢静脈からの投与が望ましいが、超早産児では確保が困難なことが多いため、PICC ルートの患者に最も近いところから、フィルターを通さず合流さ

せる方法でもよい。

日齢 5 までの日々の輸液の組成については Table 8 に示す 11)。以後の組成については大きく変更を要することはないが、経腸栄養の増加に合わせ投与水分量の減量が必要である。組成を変更することなく投与量を減量することで、静脈栄養での投与栄養素を減量する。経腸栄養が 100 ml/kg/day を超えれば静脈栄養としての輸液はほぼ不要となるため、脂肪、微量元素、ビタミン製剤、電解質については中止してもよい。不足分は母乳強化物質や内服薬で補充を行う。経腸栄養で 120-140 ml/kg/day に達した場合に輸液を中止する。通常は 2 週から 3 週程度で中止可能である。経腸栄養が進まない場合には基本的には同内容で継続が可能であるが水分量の調整は行う必要がある。

4.2.3. 評価

4.2.3.1. 検査、モニタリング

静脈栄養を行う上で、合併症と効果の判定のためにモニタリングを行う必要がある。合併症の評価としては、血液検査も必要となる。Table 9 にモニタリングの項目を示す。

4.2.3.2. 静脈栄養による合併症

最も多い合併症は、カテーテル感染症 (CRBSI) である。PICC の挿入時は CV カテーテルと同様 Maximum Precaution が必要であるとされている。使用中も刺入部の色調の変化、CRP や白血球の定期採血による CRBSI の早期発見が大切である。

胆汁うっ滞もよく認められる合併症である。特に、SGA 児や経腸栄養が進まない児で発症頻度が上昇する。

その他に代謝性アシドーシス、高アンモニア血症、高脂血症を認めることがあり、場合によっては原因となる成分を減量する必要がある。

また脂肪製剤の投与により呼吸状態の増悪や死亡する例が報告されている。剖検例では肺への脂肪の沈着が認められているため、投与中は呼吸状態などに十分注意を行う必要がある。

参考文献

1. Doherty E. Fluid and Electrolyte Management. In: Cloherty J, Eichenwald E, Hansen A, Stark A, editors. Manual of Neonatal Care 7th Ed. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 269–283.
2. 新生児医療連絡会 編. NICU マニュアル第 5 版. 金原出版; 2014. p. 177–181.
3. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. Clin Nutr [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Apr 11];37(6 Pt B):2344–2353. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30064846>

4. Van Den Akker CHP, Van Goudoever JB. Defining Protein Requirements of Preterm Infants by Using Metabolic Studies in Fetuses and Preterm Infants. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2016;86:139–149.
5. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. Clin Nutr [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Apr 11];37(6 Pt B):2315–2323. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30100107>
6. Levene M, Wigglesworth JS, Desai R. PULMONARY FAT ACCUMULATION AFTER INTRALIPID INFUSION IN THE PRETERM INFANT. Lancet [Internet]. 1980 Oct 18 [cited 2019 Apr 22];316(8199):815–819. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673680901701?via%3Dihub>
7. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. Clin Nutr [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Apr 11];37(6 Pt B):2324–2336. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30143306>
8. Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13:321–326.
9. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. Clin Nutr [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Apr 11];37(6 Pt B):2366–2378. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30100105>
10. Domellöf M, Sztanyi P, Simchowicz V, Franz A, Mimouni F, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition C, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. Clin Nutr [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2019 Apr 11];37(6 Pt B):2354–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30078716>
11. 新生児医療連絡会 編. NICU マニュアル第5版. 金原出版; 2014. p. 167–175.

表 1 在胎期間別の静脈ルート

GW(wk)	First 24 hours			-1wk			1wk-		
	V	A	P	V	A	P	V	A	P
22	UV	O	N	UV	O	M	N	N	M
23	UV	O	N	UV	O	M	N	N	M
24-	O	O	M	O	O	M	N	N	M

V: venous line, A: arterial line, P: peripherally inserted line

UV: umbilical vein, UA: umbilical artery, PICC: double lumen peripherally inserted central catheter

N: not necessary, O: optional, M: mandatory

表 2 初期輸液と保育器内湿度

Hours of Age	<24 h	24-48h	48-72h	72h<
Fluid volume (ml/kg/day)	50-60	70-80	90-100	100-120
Humidity (%)	90-95	85-90	80-85	80

表 3 日本での静脈輸液の投与量 ESPGHAN の推奨値

	<24 h	24-48 h	48-72 h	Amount during first days of life (ESPGHAN 2018)	Target Amount for Growing (ESPGHAN2018)
Energy (kcal/kg/day)	40-50	70-80	100	45-55	90-120
GIR (mg/kg/min)	4-5	Increase gradually over 2-3 days		4-8	8-10
Amino Acid (g/kg/day)	1-1.5	2-3	2.5-3.5	1.5-2.5	2.5-3.5
Fat (g/kg/day)	0-1	1-2		0-1	2-3
Na (mEq/kg/day)	0	2-3	3	0-2	3-5
K (mEq/kg/day)	0	0-1	1-2	0-2	2-3
Ca (mg/kg/day)	25-40	30-40	60-80	32-80	64-140
P (mg/kg/day)	0	20-30	40-60	31-62	50-108
Mg (mg/kg/day)	0	0	0	2.5-5.0	5-7.5

表 4 市販アミノ酸輸液の組成（日本と米国）

		Japan	US		
		Pleamin-P® (7.6%)	TrophAmine® (10%)	Premasol® (10%)	Primene® (10%)
Each 100 mL contains:					
Essencial amino acids (g)	L-Isoleucine	0.8	0.82	0.82	0.67
	L-Leucine	1.6	1.4	1.4	1.00
	L-Lysine	0.48	0.82	0.82	1.10
	L-Methionine	0.15	0.34	0.34	0.24
	L-Phenylalanine	0.25	0.48	0.48	0.42
	L-threonine	0.24	0.42	0.42	0.37
	L-tryptophan	0.12	0.20	0.20	0.20
	L-valine	0.60	0.78	0.78	0.76
Non-essential amino acids (g)	L-arginine	1.0	1.2	1.2	0.84
	L-histidine	0.25	0.48	0.48	0.38
	L-Glycine	0.20	0.36	0.36	0.40
	L-Alanine	0.52	0.54	0.54	0.80
	L-glutamic acid	0.08	0.5	0.50	1.00
	L-Aspartic acid	0.08	0.32	0.32	0.60
	L-proline	0.6	0.68	0.68	0.30
	L-Serine	0.4	0.38	0.38	0.40
	L-Tyrosine	0.06	0.24	0.24	0.045
	L-cysteine	0.15	<0.016	<0.016	0.189
	Taurine	0.020	0.025	0.025	0.06
E/N ratio		1.26	1.12	1.12	1.89

表 5 市販脂肪製剤の組成（日本、米国、ヨーロッパ）

		Japan	Europe	US, Europe	US, Europe
Product Name		Intralipos® (20%)	Lipoplus® (20%)	SMOFlipid® (20%)	Omegaven® (10%)
Oil source (%)	Soybean oil	100	40	30	0
	MCT	0	50	30	0
	Fish oil	0	10	15	100
	Olive oil	0	0	25	0
Fatty Acid Composition (%)	Linoleic acid (ω-6)	52.6	53	19.5	3.2
	α-Linolenic acid (ω-3)	7.4	8	2.5	1.3
	Eicosapentaenoic acid (ω-3)	0	13	2.3	20.1
	Docosahexaenoic acids (ω-3)	0		2.3	18.4
	Oleic acid (ω-9)	24.5	8	29	9.5
	Ratio of ω-6:ω-3 Fatty acid	7:1	2.7:1	2.5:1	1:8.2
Energy (Kcal/ml)		2.0	1.9	1.9	1.12

表 6 市販ビタミン製剤の組成（日本と米国）

Product Name	Japan		US	Estimated needs for preterm infants (/kg/day) (ESPGAHAN 2018)
	VITAJECT® (per 1/5 kit/kg/day)	MULTAMIN® (per 1/5 vial/kg/day)	INFUTIVE pediatric® M.V.I. pediatric® (per 2 ml/kg/day)	
Lipid soluble				
Vitamin A (IU)	660	800	690	700-1500
Vitamin D (IU)	80	80	160	80-400
Vitamin E (IU)	3	3	2.8	2.8-3.5
Vitamin K (mcg)	0.4	0.4	80	10
Water soluble				
Thiamine (mcg)	600	1000	480	350-500
Riboflavin (mcg)	800	1000	560	150-200
Niacin (mg)	8	8	6.8	4-6.8
Pantothenate (mg)	3	3	2	2.5
Pyridoxine (mcg)	800	1000	400	150-200
Biotin (mcg)	20	20	8	5-8
Vitamin B12 (mcg)	2	2	0.4	0.3
Ascorbic acid (mg)	20	20	32	15-25
Folic acid (mcg)	80	80	56	56

図7 市販トレースエレメントの組成（日本と米国）

	Japan	US	Estimated needs for preterm infants (ESPGHAN guidelines on paediatric parenteral nutrition 2018)
	Mineralin® (per 1/10 ampoule/kg/day)	Neotrace® (per 1/10 vial/kg/day)	
Fe (mcg)	196	0	200-250 mcg/kg/day
Mn (mcg)	5.5	2.5	≤1 mcg/kg/day in long term PN
Zn (mcg)	392	150	400-500 mcg/kg/day
Cu (mcg)	32	10	40 mcg/kg/day
I (mcg)	13	0	1-10 mcg/kg/day
Cr (mcg)	0	0.085	-
Se (mcg)	0	0	7 mcg/kg/day

図8 出生 1000g の児の生後 5 日までの輸液の例（その 1）

	Day 0			Day 1			Day 2		
Route-1	50% glucose Pleamin-P® Sterile water Heparin	12 ml 16 ml 22 ml 0.05 ml	1.5 ml/hr	50% Glucose Pleamin-P® Sodium Phosphate Corrective Injection (0.5 mmol/mL) 10% NaCl Sterile water Heparin	28 ml 44 ml 4 ml 2 ml 22 ml 0.1 ml	2.0 ml/hr	50% Glucose Pleamin-P® Sodium Phosphate Corrective Injection (0.5 mmol/mL) 10% NaCl 1M KCl Sterile water Heparin	28 ml 40 ml 4 ml 2 ml 3 ml 23 ml 0.1 ml	2.8ml/hr
Route-2	50% glucose Pleamin-P® Carcicol® Sterile water Heparin	12 ml 16 ml 8 ml 14 ml 0.05 ml	1.0 ml/hr	50% glucose Pleamin-P® Carcicol® Sterile water Heparin	28 ml 44 ml 16 ml 12 ml 0.1 ml	1.0 ml/hr	50% glucose Pleamin-P® Carcicol® Sterile water Heparin	28 ml 40 ml 24 ml 8 ml 0.1 ml	1.0 ml/hr
Y-site of Route-1				Intralipos (20%)		0.2ml/hr	Intralipos (20%)		0.4ml/hr
	Fluid volume	60	ml/kg/day	Fluid volume	77	ml/kg/day	Fluid volume	100	ml/kg/day
	GIR	5	mg/kg/min	GIR	7	mg/kg/min	GIR	9	mg/kg/min
	Amino acid	1.5	g/kg/day	Amino acid	2.4	g/kg/day	Amino acid	2.8	g/kg/day
	Lipid	0	g/kg/day	Lipid	1.0	g/kg/day	Lipid	1.9	g/kg/day
	Na	0	mEq/kg/day	Na	3.1	mEq/kg/day	Na	4.0	mEq/kg/day
	K	0	mEq/kg/day	K	0	mEq/kg/day	K	2	mEq/kg/day
	Ca	30	mg/kg/day	Ca	30	mg/kg/day	Ca	45	mg/kg/day
	P	0	mg/kg/day	P	30	mg/kg/day	P	43	mg/kg/day

図 8 出生 1000g の児の生後 5 日までの輸液の例 (その 2)

	Day 3-4			Day 5		
Route-1	50% Glucose Pleamin-P® Sodium Phosphate Corrective Injection (0.5 mmol/mL) 10% NaCl 1M KCl Vitaject® Sterile water Heparin	28 ml 40 ml 3 ml 2 ml 3 ml 0.2 kit (2ml) 22 ml 0.1 ml	3.5ml/hr	50% Glucose Pleamin-P® Sodium Phosphate Corrective Injection (0.5 mmol/mL) 10% NaCl 1M KCl Vitaject® Sterile water Heparin	28 ml 40 ml 3 ml 2 ml 3 ml 0.2 kit (2ml) 22 ml 0.1 ml	3.5ml/hr
Route-2	50% glucose Pleamin-P® Carcicol® Medlenic® Heparin	28 ml 40 ml 32 ml 0.5 ml 0.1 ml	1.0 ml/hr	50% glucose Pleamin-P® Carcicol® Magnesium Sulfate corrective Injection (1 mEq/mL) Medlenic® Heparin	28 ml 40 ml 31 ml 1ml 0.5 ml 0.1 ml	1.0 ml/hr
Y-site of Route-1	Intralipos (20%)		0.6ml/hr	Intralipos (20%)		0.6ml/hr
	Fluid volume	122	ml/kg/day	Fluid volume	122	ml/kg/day
	GIR	10	mg/kg/min	GIR	10	mg/kg/min
	Amino acid	3.3	g/kg/day	Amino acid	3.3	g/kg/day
	Lipid	2.9	g/kg/day	Lipid	2.9	g/kg/day
	Na	4.8	mEq/kg/day	Na	4.8	mEq/kg/day
	K	2.5	mEq/kg/day	K	2.5	mEq/kg/day
	Ca	60	mg/kg/day	Ca	58	mg/kg/day
	P	40	mg/kg/day	P	40	mg/kg/day
				Mg	5.4	mg/kg/day

図 9 静脈輸液中のモニタリング項目

Measurement	Frequency
Body weight	Daily if infant condition is stable
Height and Head circumference	Weekly
In-Out balance	Every 8 hr
Glucose, electrolytes, blood gas analysis	Daily during acute period
NH3	Daily, As clinically indicated
CRP	Daily
AST, ALT, Al-p, BUN, Cr, TB, DB, Calcium, Phosphorus, TG, TC	Weekly

5. 経腸栄養

5.1 一般概念

超早産児に対する栄養管理は NICU 入院中の身体発育のみでなく、早産児特有の合併症 (necrotizing enterocolitis (NEC)、CLD、retinopathy of prematurity (ROP) など) 罹患率や NICU 退院後の発育および神経学的予後に大きな影響を及ぼすことが報告されている^{1, 2)}。なかでも、NICU 退院時の体格が在胎期間別出生時体格基準値の 10% タイルに満たない子宮外胎児発育遅延 (extrauterine growth restriction: EUGR) はその後の神経学的予後に大きな影響を及ぼすことから、近年では EUGR 回避を目的とした積極的栄養管理 (early aggressive nutrition: EAN) により早産児のアウトカムを向上させる効果が期待されている。

EAN とは生後 24 時間以内からアミノ酸を主体とした静脈栄養を開始するとともに、超早期授乳 (minimal enteral feeding: MEF) ならびに母乳強化 (human milk fortification: HMF) を行う方法である。我が国では 2000 年代に入るまでは、消化管機能や代謝機能が未成熟な状態にある超早産児に対して、児の状態が安定するまで静脈栄養や経腸栄養が差し控えられる傾向にあったが、2000 年代初頭から EAN が標準的な栄養戦略として徐々に受け入れられつつある。

栄養学的危機状態にある超早産児に対する静脈栄養は経腸栄養が確立するまでの栄養投与経路として重要であるが、静脈栄養単独では腸管粘膜の萎縮や bacterial translocation、静脈栄養関連肝障害、カテーテル血流感染症の原因となるため、可能な限り早期に経腸栄養を確立し、静脈栄養から離脱することが望ましい。

5.2. 一般管理

5.2.1. 母乳栄養

超早産児にとって最適な栄養方法は母親自身の母乳 (own mother's milk: OMM) である。

OMM には、各種栄養素の高い生物学的利用能、免疫因子による感染症や壊死性腸炎の予防効果、母子愛着形成、長期的な精神運動発達の促進や生活習慣病の予防効果など多くの利点がある。

早産が予想される母親に対しては可能な限りプレネイタルビジット (産前訪問) を行い、早産児に対する母乳栄養のメリットや、母乳分泌促進のためには早期 (生後 6 時間以内、可能であれば 1 時間以内) からの搾乳が有効であることについて説明しておく。

病院水準の電動搾乳機 (ダブルポンプ式) と手による搾乳を組み合わせると母乳分泌の確立が早まる可能性がある。(少量の初乳が分泌される産後早期には手による搾乳の有効性が報告されている。)

得られた初乳は可能な限り母親自身によって児に与えてもらえるよう体制づくりをする (シリンジによる注入、綿棒による口腔内塗布など)。

OMM が得られない場合、AAP や ESPGHAN は低温殺菌されたドナーミルク (donor milk: DM)

の使用を推奨している。我が国では2017年に日本母乳バンク協会が設立され、希望する施設に対してドナーの感染症スクリーニング(HIV, HTLV-1, HBV, HCV, 梅毒)及び低温殺菌処理(62.5℃、30分)されたDMの提供が開始されている3)。

2015年の調査では国内のNICU126施設のうち32施設(25%)でNICUに入院している他児の母親から提供された母乳(いわゆる“もらい乳”)が使用されていた4)。これらの施設の大部分では母乳を提供する母親の感染症スクリーニング検査が行われているが、低温殺菌処理は殆ど行われておらず、感染リスクの観点から推奨されない。

5.2.2. 低出生体重児用育児用粉乳

母乳栄養が禁忌となる場合やOMMが得られず、DMの入手が困難な場合は低出生体重児用ミルクが選択される。

5.2.3. 超早期授乳(minimal enteral feeding: MEF)

生後24時間以内、遅くとも生後72時間以内に少量の母乳による経腸栄養を開始することが推奨される。

MEFとしての授乳量は10~20mL/kg/日程度、必要な栄養摂取量の25%を越えない範囲内で与える(表1)5)。

MEF開始直後は少量の胆汁の混じった残乳(gastric residual)が授乳前に胃内から吸引されることが多い。残乳の量(gastric residual volume)や胆汁様の性状はNECの発症予知やfeeding intoleranceの指標にはならないと考えられている6)。安易に経腸栄養を中断するのではなく、腹部所見(腹部膨満、腹壁の色調、腸管蠕動の有無など)を注意深く観察しながら可能な限りMEFを継続することが望ましい。

DMの使用が困難な施設においては、現状では生後72時間頃まではOMMが得られるまで授乳開始を待機、あるいは腹部所見に注意しながら低出生体重児用ミルクが使用されている。

5.2.4. 経管栄養(feeding interval、増量方法)

経管栄養は経鼻もしくは経口胃管からの間歇的注入を原則とする。

極低出生体重児に対する経管栄養間隔は3時間毎(1日8回)もしくは2時間毎(1日12回)が普及している。2017年の調査では3時間毎を原則としている施設が全体の2/3を占めていたが、体重がより小さい早産児や、胃食道逆流に伴うsilent aspirationによる肺傷害が疑われる場合などに限定して2時間毎の少量頻回授乳を行っている施設もある7)。

少量頻回授乳で管理が困難なGERおよびsilent aspirationに対して十二指腸チューブ栄養(持続注入)が行われることがあるが、超早産児に対する安全性は定かではなく、NECとの関連が疑われるケースもあるため、実施する場合には注意を要する8)。

経腸栄養の注入量は通常20mL/kg/dayを越えない範囲内であれば安全に増量可能と考えられている。コクランレビューではslow advancement(15-20mL/kg/day)とFast

advancement (30–40mL/kg/day) では NEC の発症率に差はないことが報告されている 9)。

5.2.5. 母乳強化栄養

栄養素の備蓄が少ない超早産児では、経腸栄養確立後に栄養必要量 (表 2) を確保することは困難であり、発育不良や未熟児代謝性骨疾患のリスクが高くなる 10)。母乳栄養の利点を活かしつつ不足する栄養成分を補うことを目的に母乳強化栄養 (human milk fortification: HMF) が行われる。

わが国では母乳強化用粉末 HMS-1 ならびに栄養素とカルシウム、リンなどを更に強化した HMS-2 (ともに森永乳業) が使用されている (表 3)。いずれも牛乳蛋白を原材料とした粉末状の母乳強化剤であり、液体状の母乳強化剤は流通していない。

5.2.5.1 使用方法

わが国の母乳強化用粉末にはビタミンや鉄、亜鉛、銅などの微量元素が添加されていないため、これらの栄養素の不足が考えられる場合には個別に投与する必要がある。

HMS-1、HMS-2 とともに母乳摂取量が 50mL/kg/day に到達した時点から標準添加量の 1/4 強化 (母乳 120mL に 1 包 (0.8g)) で開始し、100mL/kg/day に到達した時点で 1/2 強化 (母乳 60mL に 1 包)、数日間観察して腹部膨満や残乳の増加がなければ標準強化 (母乳 30mL に 1 包) まで増量していく。

HMF の終了時期に関する明確な指針は存在しない。施設の方針、あるいは症例個々の病状に応じて判断されているものと思われる。

NEC 術後の児で HMF 開始後に糞石 (脂肪酸カルシウム結石) によるイレウスを生じた例が報告されており、消化管運動機能が低下した症例や胆汁うっ帯による脂肪吸収障害が疑われる場合は注意が必要である 11)。母乳強化剤に含まれる牛乳蛋白に対する新生児乳児消化管アレルギー (gastrointestinal allergy) 発症例も報告されている 12)。

母乳に含まれる栄養成分には個体差があり、泌乳期によっても変化する。特にたんぱく質濃度は徐々に低下していく (図 1) ため、HMS-2 による標準強化を行っていても実際の摂取量は理論値よりも少なく、目標摂取量 (たんぱく質 4.0g/kg/day) よりも不足している可能性がある (図 2)。

欧米では人乳由来の母乳強化剤を用いる exclusively human milk diet (EHMD) によって静脈栄養期間の短縮、NEC、CLD、ROP の予防、入院期間の短縮などの利点が報告されている 13)。

5.2.5.2. 個別化強化療法

不足するたんぱく質の添加量を症例毎に設定する個別化強化療法 (Individualized HMF) として以下の 2 つの方法の有用性が一部の施設で検証されている。

- Targeted HMF: 母乳成分分析の結果に基づきたんぱく質の強化量を決定する 14)。

- ▶ Adjustable HMF：尿素窒素値(BUN)を指標とし9～14mg/dLになるようにたんぱく質の強化量を調整する（母乳成分分析を必要としない）15）。

5.2.6.1 Probiotics

正常な腸内細菌叢の確立が遅延もしくは破綻しやすい早産児にプロバイオティクスを投与することで、正常な腸内細菌叢を誘導し、消化管機能や免疫調整に有益な影響を及ぼすことが期待される。

コ克蘭のシステマティックレビューではプロバイオティクス投与により NEC（ベル分類 stage II 以上）を有意に減少させること、全死亡率および NEC に関連する死亡率を有意に改善することが示されている 16）。

Bifidobacterium 属や *Lactobacillus* 属などの菌種の有効性が検討されており、複数の菌種を投与する報告も多い。わが国では *Bifidobacterium breve* を用いる施設が多い。

5.2.6.1 使用方法

投与期間や投与量について一定の見解は存在しない。一般的には経腸栄養開始から生後 4 週間以上で経腸栄養が確立するまで投与する施設が多いようである。

国内で流通しているビフィズス菌製剤 M-16V（森永乳業）は 1 包(1.2g)あたり *B. breve* 5×10^9 cfu の菌数が含有されている。賦形剤としてデキストリンが含有されているため、母乳や人工乳に溶解すると浸透圧が著しく上昇する。蒸留水 4mL に溶解すると等張になることが報告されており、経腸栄養が 4mL/回未満の場合は分割投与、4mL/回を越える場合には 4mL を一括投与する方法が提唱されている。また賦形剤のコーンスターチによるイレウスの報告があるため、蒸留水で溶解した後、上清を用いることが望ましい 17）。

明治乳業から提供されているビフィズス菌製剤は、デキストリンを含まないため、溶解後にそのまま使用できる利点がある。

5.2.6. グリセリン浣腸

わが国の NICU では極低出生体重児の胎便排泄遅滞や feeding intolerance の予防および改善を目的に、グリセリン浣腸が広く用いられている。

グリセリン浣腸が NEC、胎便関連性腸閉塞(MRI)、限局性腸管穿孔(FIP)発症を予防するという明確なエビデンスは存在しない 18）。

5.2.6.1. 使用方法

グリセリン浣腸の投与開始時期、希釈方法、投与量、投与間隔に一定の見解は存在しない。

- ▶ 投与開始時期：経腸栄養開始時～生後 24 時間以内
- ▶ 希釈方法：1/2 希釈 (25%)～原液 (50%)
- ▶ 投与量：1～2mL/kg（原液）、2～5mL/kg（1/2 希釈）

➤ 投与間隔：6～8 時間毎

5.2.7. 経腸栄養の標準化

早産・極低出生体重児に対する経腸栄養管理方針を施設内で標準化することで NEC の発生リスクが 78%減少することが報告されている 19)。

それぞれの施設において、表 4 の項目について方針を標準化しレジメとして文書化しておくことが望ましい（内容は問わない）。

5.2.8. NEC への対応

NEC は新生児期に発症する最も頻度の高い急性消化管疾患であり、早産児・低出生体重児が 9 割以上を占める。発症率は諸外国では極低出生体重児の 7～10%と報告されているが、わが国では 10 年以上にわたり一貫して 1.5%程度の低い水準を維持している（図 3）20)。母乳バンクによるドナーミルクが普及していないにも関わらず、わが国の NEC が少ない理由は不明であるが、極低出生体重児に対する一般的な管理方針の違い（これまでに述べてきた栄養管理、新生児科医による超音波診断装置を用いた循環管理、炎症バイオマーカーとしての POCT 装置を用いた CRP 測定、抗菌剤や制酸剤などの使用状況など）、遺伝的（人種的）要因、NICU の環境的要因などが要因として考えられる。

NEC の診断は全身症状および腹部症状、特徴的な画像所見により行われ、病期分類としてはベル分類が用いられている（表 5）21)。一般的には壁内気腫像や門脈内ガス像を呈する stage2a 以上を確定診断とすることが多いが、超早産児ではこれらの所見を経ることなく、突然消化管穿孔をきたしショックや DIC に陥ることも少なくない。

NEC 疑い例および軽症例に対しては集学的な内科的治療を行う。経腸栄養を中止し、胃管による腸管内の減圧を開始するとともに、監視培養の結果や各施設における常在菌の抗菌薬感受性（アンチバイオグラム）に応じて広域スペクトラム抗菌薬や抗真菌薬の投与を開始する。呼吸・循環管理、静脈栄養、DIC に対する治療など積極的な集中治療管理が必要となる。

消化管穿孔例や内科的治療への反応不良例は外科的治療の適応となる。壊死腸管の切除と腸瘻増設が行われるが、壊死腸管が限局的で全身状態が良好であれば一期的吻合が行われることもある。

全身状態が悪く開腹手術に耐えられない症例では腹腔内ドレナージ留置のみを行い、全身状態が回復後に回復手術を行う。

参考文献

1. Ehrenkranz RA, et al. Growth in the neonatal Intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-1261.

2. Klevebr S, Westin V, Stolz SE et al. Early energy and protein intake and association with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clinical Nut* 2018;38:1289-1295.
3. Mizuno K : Usefulness and issues of breast milk bank (in Japanese). *Shonika* 2018; 59:321-325.
4. Mizuno K, Sakurai M, Itabashi K. Necessity of human milk banking in Japan: Questionnaire survey of neonatologists. *Pediatr Int* 2015;57:639-644.
- 5 新生児医療連絡会 編. NICU マニュアル第5版. 金原出版; 2014. Neonatologist
6. Singh B, Rochow N, Chessell L, et al. Gastric residual volume in feeding advancement in preterm infants (GRIP Study): A randomized trial. *J Pediatr* 2018;200: 79-83.
7. Ashina M, Fujioka K, Totsu S, et al. Feeding interval and use of donor breast milk for very low birthweight infants: A nationwide survey in Japan. *Pediatr Neonatol* 2018; 60:245-251.
8. 和田紀久, 他. 経十二指腸チューブ栄養により短期間に酸素化の改善を認めた新生児慢性肺疾患の1例. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2003;15:247-252.
9. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 30;8:CD001241.
10. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011; 58 Suppl 1: 8-18
11. Murase M, Miyazawa T, Taki M, et al. Development of fatty acid calcium stone ileus after initiation of human milk fortifier. *Pediatr Int* 2013;55:114-116.
12. Miyazawa T, Itabashi K, Imai T. Retrospective multicenter survey on food-related symptoms suggestive of cow's milk allergy in NICU neonates. *Allergol Int* 2013;62:85-90.
13. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156:562-567.
14. Rochow N, Fusch G, Choi A, et al. Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr* 2013;163:1001-1007.
15. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;26:614-621.
16. AlFeleh K, Anabress J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 10;(4):CD005496.
17. 久田 研. プロバイオティクス, プレバイオティクス. *周産期医学必須知識*. 2016年

46 巻増刊号. 東京医学社 2016:1065-1067.

18. 奥山宏臣. 極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン. 厚生労働科学研究平成 27 年度 総括・分担研究報告書.

19. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol* 2017;37:827-833.

20. Miyazawa T. The current situation of necrotizing enterocolitis in Japan. European Medicine Agency. (<https://www.ema.europa.eu/en/events/second-annual-scientific-workshop-ema-applying-regulatory-science-neonates>)

21. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201

表1 超早期授乳の栄養計画

出生体重	0～23 時間	24～47 時間	48～71 時間	72～96 時間
～599g	0.3mL×8回	0.5mL×8回	0.8mL×8回	1.1mL×8回
600～799g	0.5mL×8回	0.8mL×8回	1.3mL×8回	1.8mL×8回
800～999g	0.7mL×8回	1.0mL×8回	1.7mL×8回	2.4mL×8回
1,000g～1,250g	1.0mL×8回	1.5mL×8回	2.5mL×8回	3.5mL×8回

(NICU マニュアル第5版から改変)

表2 要因加算法による出生体重別栄養必要量

	出生体重			
	500-700g	700-900g	900-1,200g	1,200-1,500g
胎児期体重増加率 (g/kg/day)				
たんぱく質 (g/kg/day)				
喪失量	1.0	1.0	1.0	1.0
蓄積量	2.5	2.5	2.5	2.4
経静脈的必要量	3.5	3.5	3.5	3.4
経腸的必要量	4.0	4.0	4.0	3.9
エネルギー (kcal/kg/day)				
喪失量	60	60	65	70
蓄積量	29	32	36	38
経静脈的必要量	89	92	101	108
経腸的必要量	105	118	119	127
たんぱく質 / エネルギー比 (g/100kcal)				
経静脈的	3.9	3.8	3.5	3.1
経腸的	3.8	3.7	3.4	3.1

(Ziegler EE: An Nutr Metab 58(suppl1):8-81, 2011 から改)

表3 HMS-1 および HMS-2 による強化母乳の成分表

	標準的な母乳 (100mL 当たり)	HMS-1 による 増加量	HMS-1 強化母乳 (100mL 当たり)	HMS-2 による 増加量	HMS-2 強化母乳 (100mL 当たり)
たんぱく質 (g)	1.3	0.7	2.0	1.0	2.3
脂肪 (g)	3.7	0	3.7	1	4.7
糖質 (g)	7.7	1.5	9.2	1.8	9.5
エネルギー (kcal)	69	9	78	20	89
浸透圧 (mOsm/kg H ₂ O)	280	60	340	80	360

表4 経腸栄養管理の方針について標準化すべき項目

<ul style="list-style-type: none"> ・ 経腸栄養の開始時期 ・ 経管栄養の方法 (持続 or 間欠的、注入間隔、注入速度など) ・ 栄養の種類 (OMM、DM、低出生体重児用ミルクなど) ・ 経腸栄養の増量速度 ・ 最大投与量 ・ 超早期授乳の量・期間 ・ Feeding intolerance の定義、残乳を認めた際の対応 ・ 病態毎の方針 (継続 or 中断、増量の可否) <ul style="list-style-type: none"> -敗血症罹患時の栄養 -動脈管開存症に対するインドメタシン療法中の栄養 -赤血球輸血中の栄養など ・ 母乳強化栄養の方法 (開始時期、終了時期、添加開始時の濃度など)
--

表 5 NEC の Bell 分類

stage	分類	全身症状	消化管症状	X線所見
I a	疑診	無呼吸 徐脈 体温変動	残乳増加 腹部膨満 便潜血	正常 もしくは 軽度のイレウス
I b	疑診	同上	+肉眼的血便	同上
II a	確診	同上	肉眼的血便 著明な腹部膨満 腸音消失	拡張腸管を伴う 腸閉塞像 局所腸壁在ガス像
II b	確診	血小板減少 代謝性アシドーシス	腹壁浮腫 発赤 硬結	広範な腸壁在ガス像 腹水 門脈内ガス像
III a	進行 (非穿孔)	重度の無呼吸 低血圧、乏尿 混合性アシドーシス DIC、好中球減少	著明な発赤・硬結 浮腫の悪化 腹膜炎症状	同上
III b	進行 (穿孔)	ショック	消化管穿孔	気腹像

図1 極低出生体重児を出産した母親の母乳中たんぱく質濃度の推移 (昭和大学小児科)

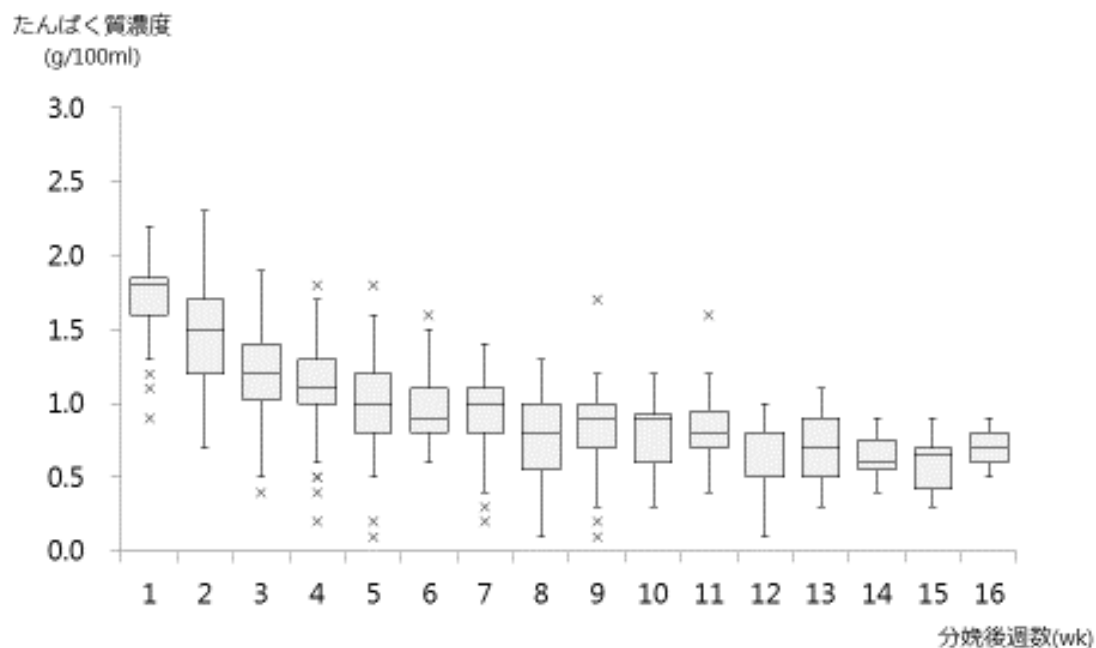


図2 母乳成分分析に基づく HMS-1 および HMS-2 標準強化母乳による実際の栄養摂取量 (昭和大学小児科)

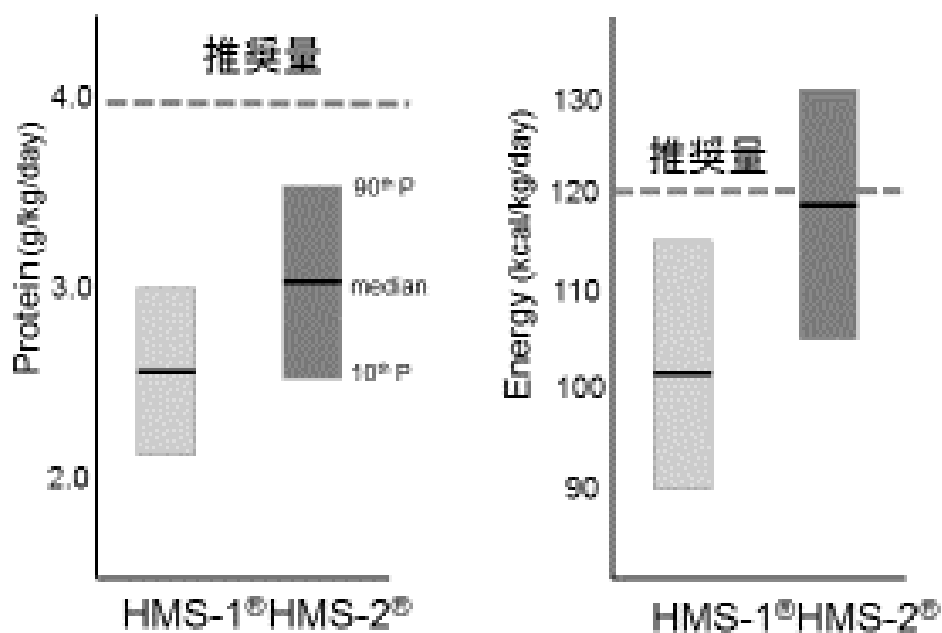
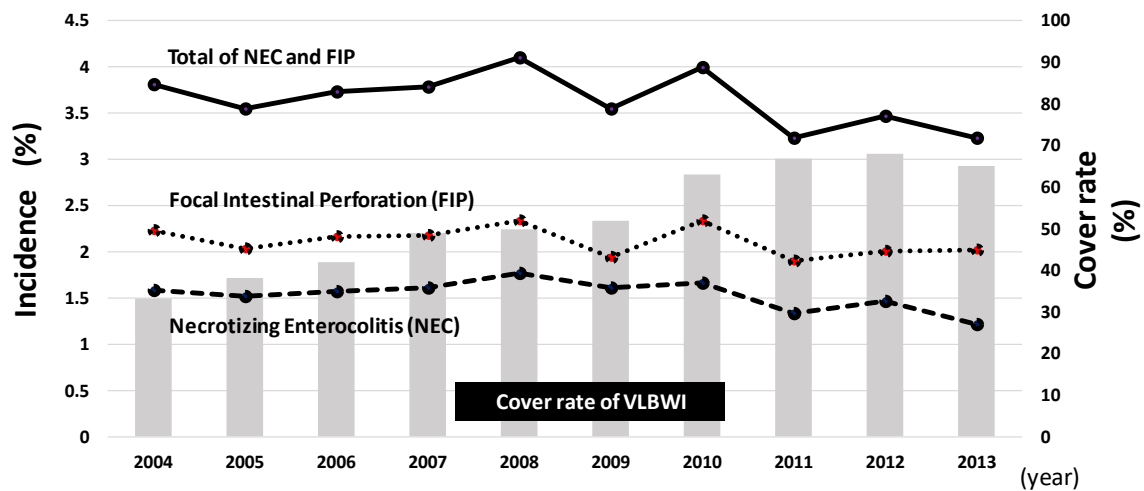


図3 日本での NEC の発症頻度の推移



(NRNJ のデータベースより)

6. 感染制御

6.1. 一般概念

感染症は児の予後に影響する最も重要な疾病の1つである。母体の状態が児に関与することが小児や成人の感染症とは大きく異なり、垂直感染や腔内の細菌による上行感染、産道感染などが周産期のみ起こりうる。また、出生直後の新生児は基本的には無菌状態であるため、多くの症例では新生児集中治療室（NICU）の環境に存在する細菌が定着する。超早産児は特に免疫能が未熟であり、加えて母体からの抗体移行が少ないため細菌感染症のリスクが高い。感染症による死亡や重篤な合併症を回避するには早期診断・早期治療が原則であり、臨床症状の微細な変化を見逃さず、血液検査などで感染症の診断を確定することが重要である。

6.1.1. 発症時期による分類

感染症はその発症時期により早発型感染症と遅発型感染症に分けられている。早発型感染症は一般的に生後48～72時間以前に発症する敗血症/髄膜炎のことであり、起炎菌は母体からの上行感染、経胎盤感染、産道感染である。臨床症状は極めて重篤である。遅発型感染症は生後48～72時間以降に発症する感染症であり、起炎菌は母体由来のこともあるが、通常は水平感染/医療関連感染である。早発型感染症と遅発型感染症の発症様式の違いなどを表にしめす。

6.1.1.1. 早発型感染症 1)

B群溶血性連鎖球菌（Group B Streptococcus: GBS）、大腸菌、リステリアが代表的な起炎菌である。通常は羊膜がバリアとして働くため胎児は無菌環境下にある。羊膜が破綻すると起炎菌が上行性に絨毛膜羊膜に感染をする。絨毛膜羊膜炎の発症頻度は在胎期間と関連しており、在胎期間が早いほど絨毛膜羊膜炎の頻度はたかい。早発型感染症のリスク因子としては、①早産児、②GBS保菌妊婦、③18時間以上の前期破水、④絨毛膜羊膜炎を疑う臨床症状である。特に早産・低出生体重児は重要なリスク因子である。

6.1.1.2. 遅発型感染症 2)

遅発型感染症は分娩時に産道から児に移行した細菌が一定の期間を経てから敗血症を発症する場合と生後の水平感染により発症する場合がある。表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、GBSのほか、大腸菌や緑膿菌などのグラム陰性桿菌、カンジダ属が起炎菌となる。早産児では遅発型感染症を次に示す因子から発症しやすい。①母体からの移行抗体が少ない、②好中球機能の未熟性、③気管チューブや中心静脈カテーテルなどの使用のため細菌が侵入しやすい。

6.2. 一般管理

感染症の早期発見、早期治療が予後を改善する。発症早期は症状がわかりにくい感染

症を疑った段階で治療を開始する。

6.2.1. 敗血症

敗血症とは、感染症により重篤な臓器障害が引き起こされた状態を指す。血液中に侵入した病原体の影響で、循環不全、凝固障害、臓器障害を生じ、重篤化すると播種性血管内凝固症候群を伴う多臓器不全に至る。超早産児の敗血症はいったん発症すると急激に重篤化し、生命予後・神経予後に大きく関わる。

発症初期の症状は非特異的であることが多く、なんとなく元気がない、哺乳不良、無呼吸発作、低体温または高体温、黄疸の増強、易刺激性などを呈する。血液培養、血液検査値を参考に診断する。早発型敗血症では髄膜炎を合併することも多い。

治療は推定菌をカバーする抗菌薬の投与を行い、通常は合成ペニシリン系とアミノグリコシド系を同時に使用し、菌種や薬剤感受性が判明した後は有効な1剤に絞って必要十分な期間投与を継続する。血圧低下や呼吸障害等を伴う場合は、薬剤投与や人工呼吸療法などの必要な支持療法を行う。最重症例では、血液中に存在する病原体やサイトカインを除去する目的で交換輸血や血液浄化療法を行うこともある。

6.2.2. 髄膜炎

髄膜炎は死亡や神経学的後遺症に関連する重大な疾患であり、ほとんどが細菌性髄膜炎である。感染経路としては、母体からの垂直感染、同胞などからの水平感染、病院感染がある。早発型では敗血症同様にGBS、大腸菌、リステリアが起因菌となる。遅発型では、GBSと大腸菌に加え、そのほかのグラム陰性桿菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌が増加する。早産児では発熱・項部硬直・意識障害といった典型的な髄膜炎症状を認めることはまれである。なんとなく元気がない、ぐったりしている、哺乳力が落ちる、無呼吸、嘔吐などの非特異的な症状を認めることが多い。

診断は、髄液検体からの起因菌検出による。髄液のグラム染色は、起因菌を推定するために有用である。

治療は、推定菌をカバーする抗菌薬を最大量投与する。菌種と感受性が判明後は適切な抗菌薬へ変更し、十分な期間投与を行う。治療開始後24～48時間で髄液検査を再検し、治療効果を判定する。

6.2.3. 医療関連感染症

6.2.3.1. カテーテル関連血流感染

カテーテル関連血流感染（catheter related blood stream infection: CRBSI）は、輸液ラインおよびその挿入や維持のための手技に由来して発生した血流感染症である。血管カテーテル挿入中に、感染兆候を認めるが他の感染巣がなく、血液培養が陽性となった場合に診断される。起因菌としては、グラム陽性球菌、特に表皮ブドウ球菌と黄色ブドウ球菌が大多

数である。カテーテル長期留置例ではグラム陰性菌も増加し、早産児では真菌にも注意が必要である。

治療は、有効な抗菌薬を十分な期間投与することである。原因と考えられるカテーテルを抜去すべきかについては、治療への反応性や起因菌により決定される。予防が重要であり、カテーテル挿入時と挿入後の維持において、守るべき複数の項目を定めて医療者が遵守する。

6.2.3.2. 人工呼吸器関連肺炎

人工呼吸器関連肺炎（Ventilator associated pneumonia: VAP）は、人工呼吸器装着後 48 時間以降に発症する肺炎を指す。超早産児では VAP を発症するリスクが高い。VAP の起因菌は、入院後早期ではブドウ球菌や緑膿菌が多い。常在菌が定着した後は Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)、緑膿菌の頻度が増加し、早産児では真菌が原因となることもある。

治療は有効な抗菌薬を十分な期間投与することである。また、VAP 予防には、医療者の適切な手指衛生、閉鎖式吸引システムの使用、口腔ケアが重要である。

6.2.3.3. 真菌感染症

新生児の真菌感染症はカンジダ菌種によるものが大部分を占めて、その中でも *Candida albicans* が最もおおい。表在性真菌症と深在性真菌症に分類するのが一般的である。深在性真菌症の病初期では細菌性感染症と同様に特異的な症状はみとめない。中心静脈カテーテルの留置は深在性真菌症のリスクファクターの 1 つである。診断は培養検査から真菌が分離確定されることでされる。血液検査では、炎症反応の上昇に乏しく早期診断が難しい。全身カンジダ症では血小板減少がみられることが多い。 β -D-グルカン測定は補助診断として有用であるが、本症に特異的な検査ではない。治療については抗真菌剤の全身投与を行う。超早産児においてはフルコナゾールの予防投与（日本では保険適応外）が一部で行われている。

6.2.4. 補助治療

早産児は感染症が重篤な場合は呼吸管理や循環管理が必要となる。また、抗菌剤の投与のみでは治療が不十分な場合は免疫グロブリン、Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の投与を考慮する。炎症性サイトカイン、エンドトキシン除去を目的として交換輸血やエンドトキシン吸着療法などの血液浄化療法を行うこともある。

6.3. 評価

6.3.1. 臨床所見

感染症の多くの場合では病初期の症状が非特異的であるため注意が必要である。新生児

医療では「普段と比べてなんだか調子がわるい」という状態を「Not doing well」と表現している。「Not doing well」は哺乳不良、皮膚色の不良などが総合的に集まったものであり、「Not doing well」の時は、児に対する詳細な観察・診察が必要となる。また、体温、呼吸数、心拍数などのバイタルサインの変化を認めたときは必ず感染症のチェックをすることが重要である。

6.3.2. 検査

6.3.2.1. 培養検査

感染症を疑った際には抗菌薬を投与する前に各種培養を行う。血液培養は敗血症・菌血症の診断に不可欠であるため、皮膚常在菌の混入がないように清潔操作にて検体を採取する。超早産児においては医原性貧血を回避するため血液検体量を少量にしがちであるが、不十分な検体量では敗血症・菌血症の診断が偽陰性となる危険性がある。最低でも 1.0mL 以上の血液量が望ましい。また、臨床症状などに応じて気管分泌物、皮膚、尿、各種カテーター、挿管チューブなどの培養検査をおこなう。

6.3.2.2. 血液検査

感染症の診断には様々な検査項目が感染マーカーとして利用されており、特に血算と CRP は感染マーカーとして広く利用されている。結果の解釈には診断に対する感度、特異度を理解する必要がある。

・血算 (CBC)

新生児の白血球数は、在胎期間や妊娠高血圧症候群などの母体合併症に影響をうけるため白血球数のみでは診断価値は低い。白血球分画が感染症診断に有用であり、全好中球数に占める未熟好中球数の割合 (I/T 比) が 0.2 以上である場合は感染症が疑われる

1)。しかしながら、出生直後は白血球数、I/T は劇的に変化するため、出生直後における検査結果の解釈には注意が必要である。

・C 反応性蛋白 (CRP)

CRP は、炎症反応や組織破壊に伴い上昇する急性期反応物質である。感染・炎症などに伴い 6~8 時間の応答時間で上昇するため、早期診断においては感度が低いとされている (文献 2)。従って、感染徴候をみとめた時点のみの CRP が陰性であったとしても感染症を否定することは危険である。新生児感染症の診断評価には微量検体を用いた CRP の経時的測定が重要である。

・プロカルシトニン

プロカルシトニンはカルシトニンの前駆体であり、感染後 3-6 時間で上昇してくる。

CRP に比べて感染症と炎症反応のみとの鑑別において有意とされているが、超早産児での有用性は不明である。

6.3.2.3. 髄液検査

細菌性髄膜炎の診断には髄液検査は不可欠であり、感染徴候を認める児に対しては腰椎穿刺を施行する必要がある。しかしながら超早産児においては腰椎穿刺は少なからず侵襲があるため、全身状態が悪い場合は全身状態が比較的安定してから施行をすることもよい。

参考文献

1. Polin RA, Parravicini E, Regan JA. Bacterial sepsis and meningitis. Avery's Disease of the Newborn, 8th ed. Elsevier, pp 551-577, 2005.
2. Benitz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics 102:E141,1998.

Table 1

	早発型感染症	遅発型感染症
発症時期	<72 hours	≥72 hours
分娩時の合併症(早期破水など)	common	less common
早産の割合	約25%	less common
起炎菌の由来	産道由来	産道、病院感染
臨床症状	呼吸窮迫、ショック	非特異的
死亡率	5~15%	2~10%

7. 日本の NICU の特徴

7.1 人的環境

7.1.1. 早産児の予後と NICU 規模の関係

極低出生体重児 (Very low-birth-weight infants : VLBW) の年間入院数が 100 例以上のあり、高度医療が可能な NICU では死亡率が低いことが示されている。

NICU の設置に関する Guidelines をみると-英国では”NICUs in the UK should admit at least 100 VLBW babies per year” という勧告があり、カナダでは”High volume of VLBW infants (>100 per year) + higher levels of care were associated with significantly lower odds ratios for death (CA)”と記述されている。

日本でも VLBW 死亡率は施設の分娩数や NICU の医師数、看護師数と相関を示す (図 1, 2) 1)。しかし日本の NICU 施設の集約化は海外に比較して進んでいる状況にはない (図 3) 2)。

したがって、Neonatal Research Network of Japan (NRNJ)参加の NICU が達成している世界で最も低い極低出生体重児死亡率には、集約化以外の要因が関与していると推測される 1)。

7.1.2. 早産児の予後と関係するわが国の NICU の特徴

英国の Kate Costeloe 教授は、平成 22 年度 NRNJ の QI 会議における講演で日本の新生児科医の勤務の特異性について図 4 のように述べている

7.1.3 NICU の背景因子と予後の関係

NRNJ では種々の背景因子と予後の関係の検討を行い、その結果を報告した 3,4)。76 の総合周産期母子医療センターで 2009 年に入院した極低出生体重児の SMR (standardized mortality rate) を比較した。SMR は、

$SMR = \text{実死亡数} / \text{期待 (調整) 死亡数} \times 100$

で計算した。調整因子としては、出生体重、在胎期間、性別、多胎、院外出生、分娩胎位、母体 PIH、母体ステロイド投与、胎児心拍異常、分娩様式、1 分アプガー、先天異常の有無が用いられた。

最初の解析は、勤務する全新生児科医 (常勤医+レジデント) の平均勤務年数と標準化死亡率の関係で、両者には相関関係を認めなかった (図 5) 4)。しかしながら、各 NICU の No.2 の新生児科医の勤務年数と極低出生体重児の SMR の間には相関を認めた。No.2 の新生児科医の勤務年数が 10 年以上の場合には有意に SMR が増加した ($p < 0.043$) (図 6)。さらに、新生児科医の勤務年数と SMR の間には有意の関係を認めた (図 7)。勤務年数が 5 年未満および 12 年以上では、有意な SMR の増加を認めた ($p < 0.001$ および $p = 0.15$)。

医師個人の勤務年数、新生児科内の年功序列順位について、施設別標準化死亡比

(SMR) との関係を検討した結果、下記のことが明らかになった。

- 科の中核医師の勤務年数が 5 年から 12 年までの NICU の SMR が最小値である。
- 新生児科医の平均勤務年数が 5 年未満の場合、SMR はもっとも大きい(P<0.001)。
- 欧米の NICU は、医師の勤務年数が 5 年未満のレジデントが中核となって提供している医療である。このことが欧米の NICU の極低出生体重児の死亡率がわが国のそれに比べて高いことと関係がある可能性を示唆しているかもしれない。
- 上級医師の勤務年数が 12 年以上の場合、SMR は増加傾向を示す。

すなわち、早産児の予後の良い NICU で中心的に働く医師は、卒後 5～12 年の中堅医師であり、彼らによる診療、すなわち resident service ではなくて senior doctor service がわが国の NICU の水準の維持に寄与している。

若手および卒後 13 年以上の医師への教育が早産児の予後改善に重要である。

7.3. わが国の NICU での治療の現状

2009 年 12 月現在における総合周産期母子医療センターの実態調査²⁾は下記の通りであった 2)。

76 の総合周産期母子医療センターで調査を実施し、回答率は 97.4%であった。これらの 76 施設は国および各都道府県から指定され、各都道府県に最低 1 か所存在する。

85.1%の施設では、空床情報システムが利用可能で、新生児搬送は広く普及し 90.5%、三角搬送も 6 割近くの施設で実施していた。新生児搬送の多い施設は、新生児専従医師数が多く、45%の施設では、新生児搬送は医師のみで実施されており、44%の施設は医師の他に看護師も同乗していた。42%では病院専用救急車を保持していた。

NICU 病床数は平均 13.1 床、GCU 病床の病床数は平均 20.9 床、年間分娩数は平均 778.2 であった。

新生児専従常勤医の定数は 5 名の病院が 19 施設と最も多い。新生児診療に専従する常勤医の定数合計は 370 ポストあり、うち 42 ポストが欠員であった。新生児診療専従医師の定員数はいまだ十分な人員体制とは言えない。新生児専従研修医定数は 1～2 名の病院が計 29 施設、3 名が 9 施設のみであった。新生児研修医の定数合計は 107.5 ポストあり、うち 25 ポストが欠員であった。

参考文献

1. 藤村正哲. 総合周産期母子医療センター新生児部門の現状調査. アウトカムを指標としベンチマーク手法を用いた質の高いケアを提供する「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究. 厚生労働科学研究総合報告書 2014 : 21-32.
2. 藤村正哲、松浪 桂. 総合周産期母子医療センター新生児部門の現状調査 (2009 年). 「周産期母子医療センターネットワーク」による医療の質の評価と、フォローアップ・

介入による改善・向上に関する研究. 厚生労働科学研究分担研究報告書 2019.

3. 藤村正哲、三ツ橋偉子. 死亡率は、医師（等）の診療力の総和に反比例するか？. 周産期医療の質と安全の向上のための研究. 厚生労働科学研究分担研究報告書 2013.

4. 藤村正哲. 極低出生体重児の予後と人的資源の関係 ー新生児科医一. 周産期医療の質と安全の向上のための研究. 厚生労働科学研究分担研究報告書 2014.

図1 極低出生体重児の死亡率と施設の分娩数および夜勤看護師数の関係

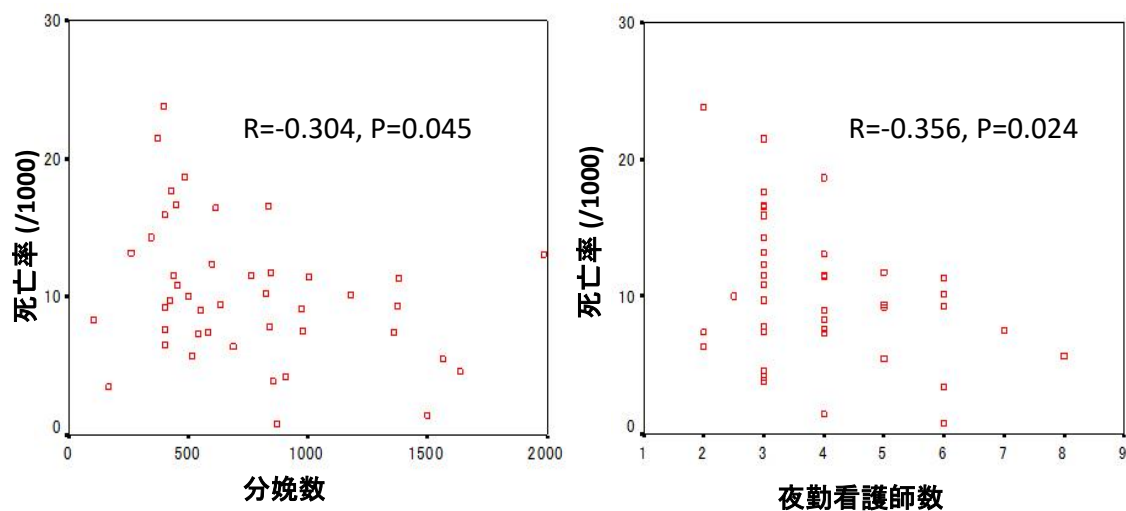


図2 極低出生体重児の死亡率と勤務新生児科医数の関係

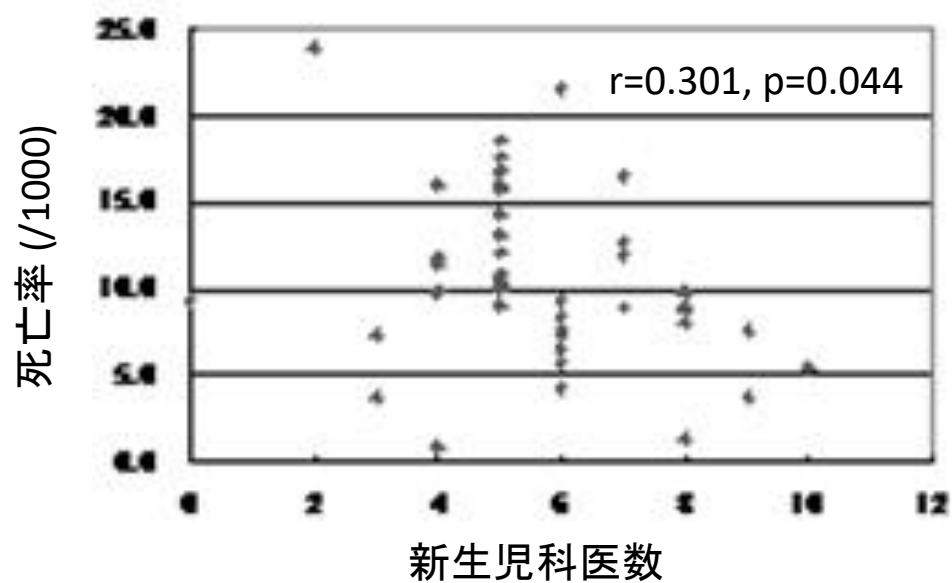


図3 極低出生体重児の入院数の分布

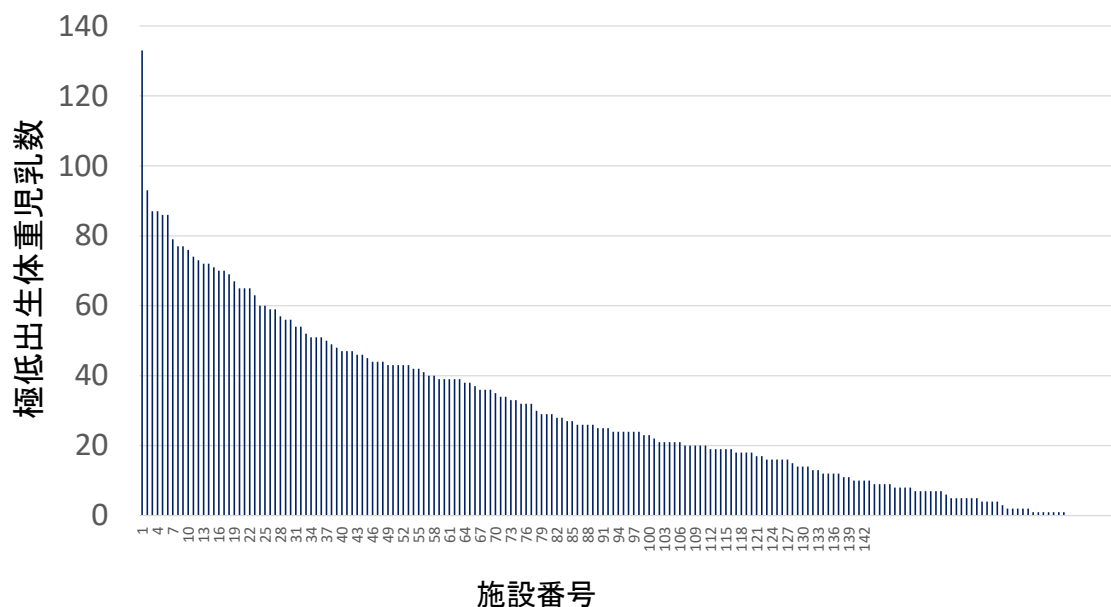


図4 2010年の新生児臨床研究ネットワーク QI 会議（東京）



ロンドンのホーマートン大学病院の KateCosteloe 教授による 2010 年の東京での新生児臨床研究ネットワークデータベース QI 会議の印象。

日本の NICU で早産児の生存率が特に高いことについて話すことができたのは、大変魅力的でした。日本と英国の NICU で最も顕著な違いは、いかに日本の新生児科医が懸命に働き、そして常に臨床現場でハイリスク新生児のケアに関わっているかでした。私たち英国は逆の方向に行き過ぎているのではないかと心配しています。

図5 極低出生体重児の SMR と新生児科医の勤務年数の関係

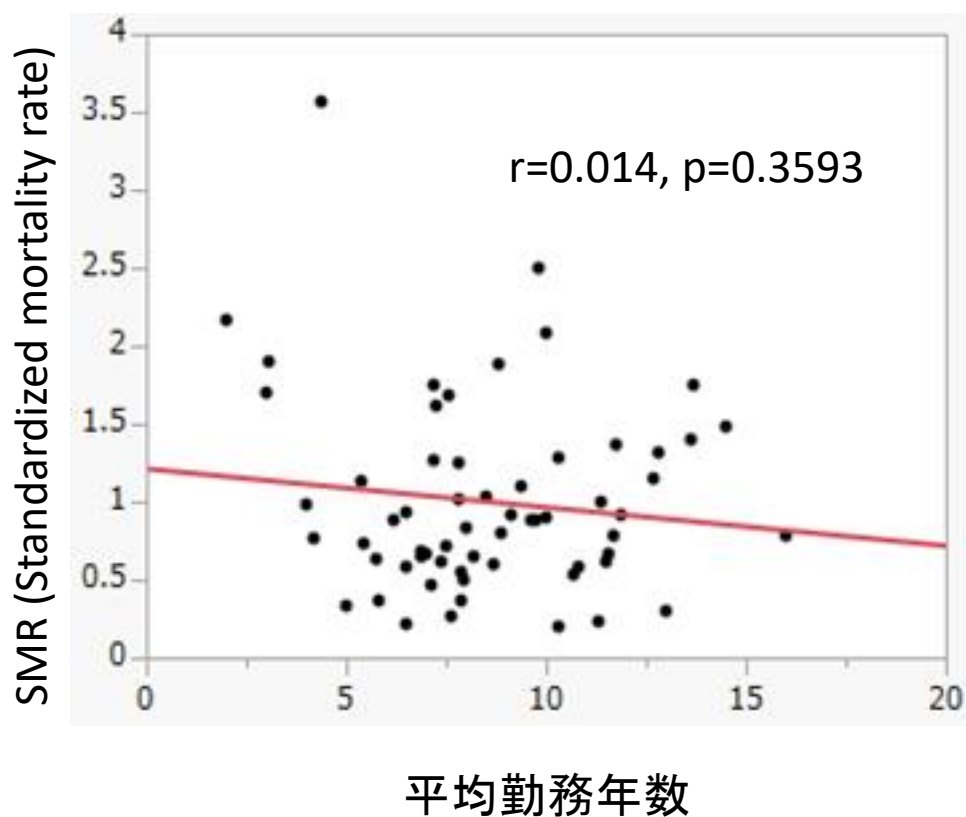


図6 極低出生体重児の SMR と NICU の No.2 新生児科医の勤務年数の関係

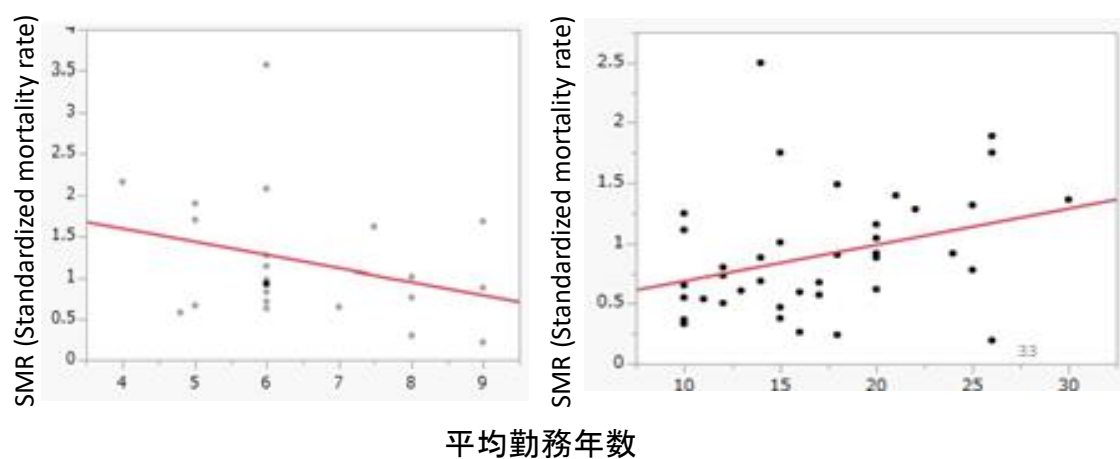


図 7 極低出生体重児の SMR のランキングと新生児科医の勤務年数の関係

