

ラジオNIKKEI ■ 放送 毎週水曜日 21:00~21:15

# 小児科診療 UP-to-DATE

2015年12月2日放送

## 新生児晚期循環不全の病態と治療

東邦大学医療センター大森病院 新生児科  
主任教授 与田仁志

晚期循環不全 Late circulatory collapse : LCC は早産児に見られる合併症のひとつです。急性期離脱後循環不全ともいわれ、2000年以降にわが国で報告が増えた特異的な病態です。私自身の経験も2000年が初めてです。本症は早産児特に在胎28週未満の超早産児で見られ、出生直後の循環動態が不安定な時期を過ぎた生後2週～4週ごろに突然、低血圧と乏尿、むくみや急な体重増加で発症します。血液データでは低Na血症、時に高K血症を認めます。全身状態はさほど不良ではなく、ショック状態にあるいわゆる critically ill の児とは様相が異なります。しかし、本症の治療では早産児の低血圧治療で一般的におこなわれるカテコラミンなどの昇圧剤やボリュウムエキスパンダーなどの急速輸液が無効でグルココルチコイドに良く反応するのが特徴的です。そのため、その発生機序として副腎皮質機能低下が推測されますが詳しいことは分かっていません。従来から、海外でも早産児が急性期に発症する低血圧に対してカテコラミンやボリュウムエキスパンダーに反応せず、ステロイド投与が有効な、ショック状態の低血圧症のことは取りざたされていますが、本症はその発症する時期や見た目の重症度からも別の病態であることは確かです。なぜ、2000年以降に注目されたのか、はっきりしませんが、わが国での超早産児を救命率が飛躍的に伸びてきた時期とも一致し、以前は救命困難だった未熟児が生存する過程で明らかになった病態とも言えます。

疾患の定義ですが、当初は統一したものはありませんでした。いろいろな研究者が様々な診断基準を提唱するといろいろな調査できないので、2008年に新生児科医や小児内分泌の専門家で

構成される「新生児内分泌研究会」により「新生児晚期循環不全診断基準」が提唱されました。現在は概ねこれに沿って診断治療がなされています。これによると

1. 生後数日以上を経過し
2. 呼吸循環動態が落ち着いた時期が存在した後
3. 明らかな原因がなく
4. 突然 血圧低下または尿量減少のエピソードのいずれか1つを認め
5. 昇圧治療を要した例としました。

その「エピソード」とは

1. 低血圧として、繰り返し測定した血圧がそれまでの80%未満のもの
2. 尿量減少として
  - A) 8時間の尿量がそれまでの半量未満
  - B) 8時間の尿量が1ml/kg/h未滿
  - C) 4時間排尿が確認できない

などです

「明らかな原因がなく」の明らかな原因とは、失血、敗血症、症候性動脈管開存、頭蓋内出血、壊死性腸炎などで、これらが原因の低血圧は除外します。

参考所見として

1. 胸部X線所見で肺水腫様所見。これはすなわち慢性肺疾患の増悪を示します。
2. Naは130mEq/L未滿、または前値の5mEq/L以上の急激な低下
3. Kは5.5mEq/L以上
4. 体重増加は15g/kg/日または1.5%/日を越えるもの

としています。

以上の所見は副腎皮質機能不全の病態とも言え、事実、通常の高血圧治療に反載せず、ステロイドが著効することも治療的診断となります。

また、慢性肺疾患は超早産児ではよく見かける合併症ですが、これに対する治療や急性増悪との関連があることから呼吸状況の悪化を診断基準に加えている施設もあります。

発生頻度ですが、診断基準が一定でなかったことから正確な数値は不明ですが、わが国の総合周産期母子医療センターが中心となって2003年から集積されている1500g未滿の極低出生体重

#### 新生児晚期循環不全診断基準（2008 新生児内分泌研究会）

- I. 生後数日以上を経過し
- II. 呼吸循環動態が落ち着いた時期が存在した後
- III. 明らかな原因がなく
- IV. 突然 血圧低下または尿量減少のエピソードのいずれか1つを認め
- V. 昇圧治療を要した例

・エピソードとは

1. 繰り返し測定した血圧がそれまでの80%未滿の低血圧
2. 尿量減少として
  - A) 8時間の尿量が半量未滿
  - B) 8時間の尿量が1ml/kg/h未滿
  - C) 4時間排尿が確認できない

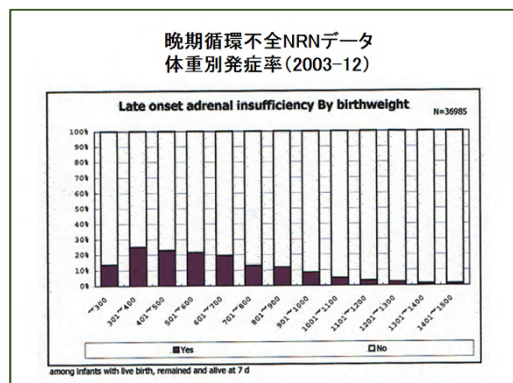
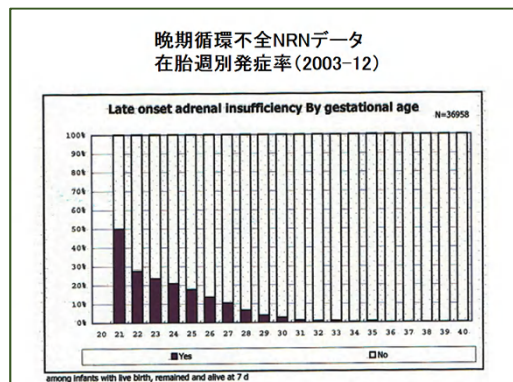
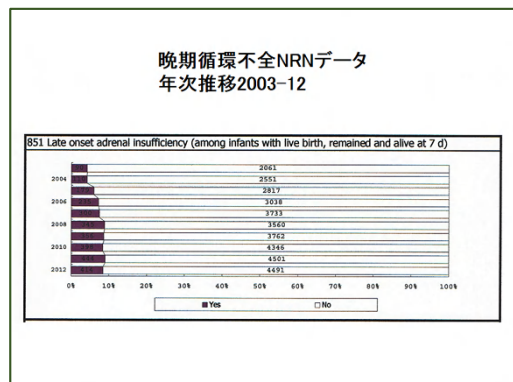
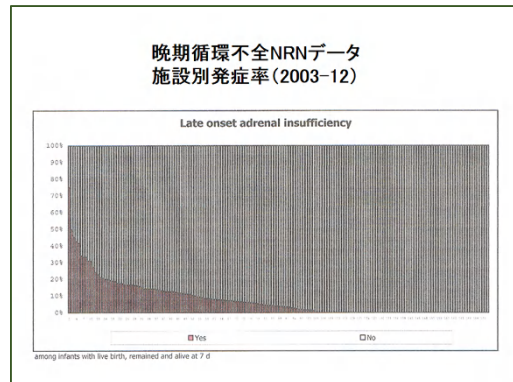
・明らかな原因としては、失血、敗血症、症候性動脈管開存、頭蓋内出血、壊死性腸炎など循環動態に影響を及ぼす疾患で、これらが原因の低血圧はする。

・参考所見として

- 1) 胸部X線所見で肺水腫様所見。これはすなわち慢性肺疾患の増悪を示します。
- 2) Naは130mEq/L未滿、または前値の5mEq/L以上の急激な低下
- 3) Kは5.5mEq/L以上
- 4) 15g/kg/日または1.5%/日を越える体重増加

児のデータから抜粋したところ、全体的な発生頻度は2003年に4%であった報告が2009年には約9%に増加し、それ以降もほぼその数値を維持しています。極低出生体重児の約10%と考えられる発生頻度です。疾患そのものの増加なのか、疾患に対する認識の普及なのか、恐らく後者の影響が強いと思われます。また、施設間の発症頻度の違いも顕著です。総合周産期母子医療センターでも1500g未満の50%を超えるところもあれば、ほとんどないところもあるなど、原因として施設間の治療方針や環境の違いなど多くの因子があることが推定されます。出生体重別や在胎週数別で見ても未熟性が強いほど頻度は上がります。在胎週では30週未満に限られる様です。体重では1500g未満のデータしかありませんがそれ以上での発症は稀です。

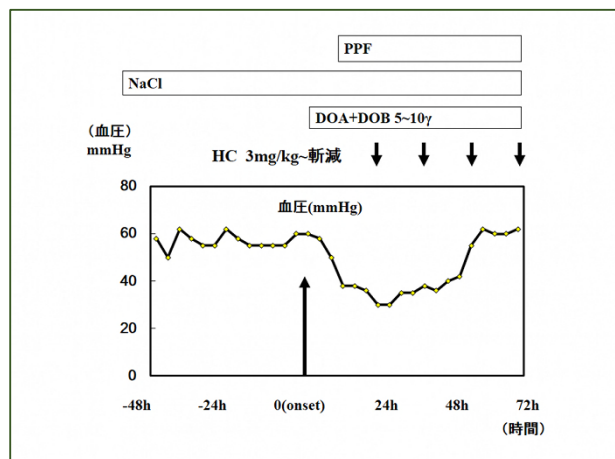
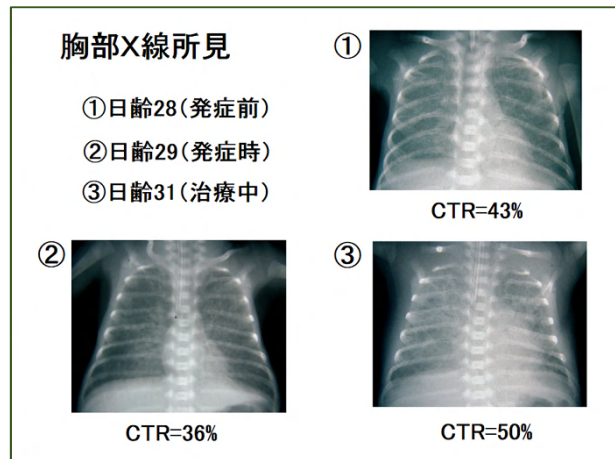
次に病態ですが、これまでステロイドが著効すると述べてきたように、早産児の視床下部-下垂体-副腎皮質系いわゆるHPA axis機能の未熟性が関与しているようです。今までの内分泌学的な検討ではcorticotropin releasing hormone (CRH)に対する下垂体の反応性の低下や、副腎皮質のコルチゾール産性能の低下などが報告されています。しかし、発症時のコルチゾール濃度に関しては低下例が多いとするもの、正常であるとするもの、いずれの報告もあります。さらにコルチゾールの前駆物質の濃度による差があるとの報告もあり、このことからストレスに対する早産児の相対的副腎皮質機能不全という病態が考えられています。今後、負荷試験などの診断が必要になるかもしれませんが、対象が非常に小さいので採血量も無視できないなど、検査の限界もあります。内分泌学的な検証だけでなく、各種サイトカインなどの血管作動物質との関連も調べていかななくてはならないと思います。何故なら、この病態は血液分布異常性ショックと言うにふさわしい、血管内脱水が起こります。臨床症状で見ら



れる低血圧、乏尿、浮腫といった症状と同時に、胸部X線では心陰影が狭小化し、心エコー所見でも収縮力は正常ないし上昇するにも拘らず左室拡張期末期径は小さくなります。臓器血流エコー所見では腎血流速度の上昇、拡張期の途絶ないし逆流が認められ重症例では前大脳動脈でも同様の所見が認められます。

合併症についてですが、脳血流異常まで進展することから早産児でしばしばみられる、脳室周囲白質軟化症 PVL との関連も言われています。脳室周囲の最も血管分布の少ない部分は本症発症で、より虚血の影響を受けやすく、PVLは通常より起きやすいとも言われています。また、早産児の甲状腺機能低下例に甲状腺ホルモンを投与した例で同様な症状をきたす例の報告があり、甲状腺ホルモンの補充により代謝亢進が誘因となり相対的副腎皮質機能不全を引き起こすのではないかと考えられています。慢性肺疾患は1500g未満や30週未満の早産児ではもともと多い疾患ですが、本症は慢性肺疾患の急性増悪時にもおこることからストレス時における内因性ステロイド分泌不全が起因と考えられます。したがって、本症発症時には胸部X線で肺野にも肺水腫様の所見を認めることもあります。脳や肺、甲状腺、いずれも早産児の予後に影響を与える重大な合併症と言えます。

治療としては、ショックを引き起こす原疾患があればその治療を行います。本症は急性期の疾患を除外したうえで行うのが前提です。一般的な低血圧治療はドパミンやドブタミンといったカテコラミンやボリュウムエクспанダーで血管内血液量の補充療法を併用しますが、本症ではこれらの治療に対する反応が乏しいのが特徴で、最終的にはステロイドの補充が極めて有効です。急性期のショック状態をきたす疾患でもカテコラミンのダウンレギュレーションをステロイドが修復することから、その併用療法が有効と言われています。ステロイドとしてはヒドロコルチゾンを生理的補充量として1~2mg/kgの投与で大部分の症例は数時間で改善します。ヒドロコルチゾンは静注しますが長期に及ぶ場合は経口摂取することもあります。デキサメサゾンには早産児の脳への影響が指摘されており、投与した場合血圧上昇には非常に有効ですが、近年では控える傾向にあります。しかし、少量のステロイドでも視床下部-下垂体-副腎皮質系への機能抑制が生じるので



安易には使用しない方が賢明です。また、未熟児動脈管開存症の治療で用いるインドメタシンとステロイドの併用では壊死性腸炎の発症率が有意に高くなることも知っておく必要があります。予防としては極力、ストレスに相当する処置を少なくすることや血清Naの低下を未然に防ぐようNaの補充を考慮することなどが考えられます。そして、ステロイドの使用量を減らす意味でも、早期治療は有効です。診断が遅れたり、治療が後手後手になると本症からの脱却も困難となり結局大量のステロイドを使用することにつながります。

最後に新生児晚期循環不全は、その病態認識の歴史が浅く、わが国での経験が豊富なことから、海外に向けて情報発信していくべき疾患だと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>