

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本新生児学会雑誌 (1997.09) 33巻3号:298～301.

低出生体重児の無呼吸発作におけるドキサプラム投与の再検討

長屋建、片野俊英、竹田津原野、白井勝、石岡透、坂田
宏、丸山静男

低出生体重児の無呼吸発作におけるドキサプ
ラム投与の再検討

旭川厚生病院小児科

長屋 建 片野俊英 竹田津 原野

白井 勝 石岡 透 坂田 宏 丸山静男

Key words

Doxapram

Apnea of prematurity

Continuous Positive Airway Pressure

Necrotizing Enterocolitis

概要

当院 NICU におけるドキサプラムの使用経
験からその安全性と有効性について検討した。

対象は平成3年1月から平成7年7月まで
に当院 NICU に入院した極低出生体重児21
例で、平成3年から平成4年（前期）までは
9例に $1\sim 2\text{mg/kg/hr}$ で投与し、平成5年か

ら平成7年（後期）までは12例に0.1～0.6mg/kg/hrで少量投与をしていた。ドキサプラムの投与期間、開始日齢、在胎期間、出生体重には差はなかった。前期では壊死性腸炎（疑診）の1例を含み副作用を認めしたが、後期では明らかな副作用は認めなかった。無呼吸発作に対する効果は投与2日目以降は両群間に有意差を認めなかった。ドキサプラムは以前から報告があるように少量投与であれば安全で有効な薬剤であると考えられた。

はじめに

低出生体重児の無呼吸発作の薬物療法としてこれまでキサンチン製剤やドキサプラムが使用され、特にキサンチン製剤不応例に対してはドキサプラムの有効性が示されてきた^{1)～3)10)}。一時期その副作用のため安易な投与が問題となったが^{4)～6)}、その後の検討で少量投与であれば副作用が少なくかつ効果も充分にあるとされてきた^{7)～10)}。しかし、平成7

年 8 月 から ドキ サ プ ラ ム は 新 生 児 に は 使 用 禁
忌 と な っ た 。 そ の た め 無 呼 吸 発 作 の コ ン ト ロ
ー ル が 難 し く な り 、 キ サ ン チ ン 製 剤 無 効 例 に
は Continuous Positive Airway Pressure (以
下 CPAP) や Intermittent mandatory
ventilation (以 下 IMV) を す る こ と に な る 。
そ れ に 伴 い 新 た な 問 題 点 が 生 じ て く る こ と も
予 想 さ れ 、 当 院 NICU で の ド キ サ プ ラ ム の 使 用
経 験 か ら そ の 安 全 性 と 有 効 性 に つ い て 再 検 討
し た 。

対 象 ・ 方 法

無 呼 吸 発 作 の 定 義 は 2 0 秒 以 上 続 く 呼 吸 停
止 ま た は 徐 脈 、 チ ア ノ ー ゼ を 伴 う 呼 吸 停 止 と
し た 。

対 象 は 平 成 3 年 1 月 か ら 平 成 7 年 7 月 ま で
に 当 院 NICU に 入 院 し た 極 低 出 生 体 重 児 の う
ち 無 呼 吸 発 作 の た め ド キ サ プ ラ ム を 使 用 し た
21 例 で 、 い ず れ も 血 液 生 化 学 検 査 、 各 種 培 養 、
胸 腹 部 X 線 写 真 、 頭 部 超 音 波 検 査 で 二 次 性 無

呼吸発作を除外した。水分投与量や栄養管理は全例神戸大学医学部小児科のマニュアル¹¹⁾に従い行った。無呼吸発作の治療として酸素投与、体温調節を行い、薬物療法として全例にアミノフィリンまたはテオフィリンを3～4 mg/kg/dayで投与した。これらの治療に反応しない例に対しドキサプラムを併用した。ドキサプラムは平成3年から平成4年は9例に最大1～2 mg/kg/hrで投与し、平成5年から平成7年は12例に最大0.1～0.6 mg/kg/hrの少量投与を行った。両群間の在胎期間、出生時体重、ドキサプラムの使用期間、開始日齢には有意差を認めなかった(表1)。

統計学的有意差検定はStudent t-検定で行い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結果

前期と後期で無呼吸発作の頻度の比較を示す(図1)。ドキサプラム投与前日の1日発作回数を100%として投与後の発作回数を比

較してみると、後期では投与1日後の回数の減少は少ないが、2日目以降は前期と変わらず無呼吸発作の減少を認めた。

副作用は後期では全く認めていないのに対し、前期では壊死性腸炎を1例に認め、他に嘔吐を2例、便潜血陽性が1例みられた。これらはいずれも投与を中止するか投与量を減量することで改善した。ここで前期に認めた壊死性腸炎（疑診）の例を示す（図2）。

症例

母体の前期破水と発熱のため在胎29週0日、体重1218gで他院にて帝王切開で出生した。アプガールスコアは1分5点でバッグ&マスクで蘇生し当院NICUに新生児救急車で搬送した。新生児一過性多呼吸と無呼吸発作があり酸素送与とアミノフィリン4～6mg/kg/dayで対応していたがコントロールがつかず、日齢12にドキサプラムを1.5mg/kg/hrで開始した。その後嘔吐や前吸

引が頻回に見られる様になり、ドキサプラムの副作用と考え翌日にドキサプラムを中止した。中止後に嘔吐は消失したが無呼吸発作が増加したため、日齢 15 からドキサプラムを 1mg/kg/hr で再開した。しかし再び嘔吐が見られたため再度中止したが無呼吸発作は頻発するため 0.5mg/kg/hr で再び再開し、症状をみながら少しずつ増量していった。 0.9mg/kg/hr とした日齢 23 に突然の無呼吸発作の増加と活気の低下、粘血便、代謝性アシドーシスを認め、CRP 陽性、腹部 X 線写真で鉛管状の腸管を認めた。壊死性腸炎 I 期（疑診）として対応しドキサプラムを中止し人工呼吸器管理とした。その後は順調に回復し、日齢 44 に人工換気を離脱できた。

考 察

ドキサプラムは 1978 年に低出生体重児の無呼吸発作に効果があるとされてから新生児領域で頻繁に使用されてきた薬剤で、特にキ

サンチン製剤が無効な例に効果があると報告されている^{1)~3)10)}。しかし当初の0.5~2.5mg/kg/hrの投与量では副作用を起こしやすく安易な投与が問題となったが^{4)~6)}、その後0.2mg/kg/hrの少量投与でも無呼吸発作に効果的で副作用も少ないという報告もみられていた^{7)~10)}。当院NICUでも平成5年から少量投与にしてからは大きな副作用を認められた例はなく、かつ無呼吸発作に対しても十分な効果を認めた。

低出生体重児の一次性無呼吸発作の治療としては一般的に薬物療法の他はCPAPかIMVとなる。CPAPは中枢性無呼吸には効果がない¹²⁾といわれているが閉塞性、混合性無呼吸発作には効果的^{12)~13)}であり新生児領域では確立した治療法である。しかしその管理は難しく、またすべての施設で設備が整っているとは限らず、当院NICUでも設備が足りない状態である。IMVは長期挿管による声門下狭窄、気道損傷、慢性肺疾患や誤嚥などの頻度を増

し、感染のリスクも高くなる^{14)~15)}。ドキサプラムが使用禁忌になったことで CPAP の設備の整わない施設ではキサンチン製剤または人工呼吸器で無呼吸発作をコントロールしなければならず、このため無呼吸発作の管理が不十分になり未熟児網膜症や PVL などのリスクが増し^{16)~17)}、児の神経学的予後に影響したり¹⁸⁾、先に述べた長期挿管による合併症が生じる可能性も否定できない。これらの点からキサンチン製剤無効例に効果があるといわれているドキサプラム^{1)~3)10)}の少量投与は、その安全性が確認できれば十分に意味のある治療法であると考えられる。

今回の当院 NICU での検討でも、以前から報告されていたようにドキサプラムは少量投与であれば副作用なく無呼吸発作のコントロールが可能であった。今後低出生体重児に対するドキサプラムの安全性と有効性の基礎的、臨床的研究を全国的規模で十分行った上で、使用の可否の再検討が望まれる。

結 論

1. 低出生体重児における無呼吸発作に対するドキサプラム投与について再検討した。
2. 従来から言われているドキサプラム少量投与で副作用なく有効な効果が得られた。

なお本論文の要旨は第41回未熟児新生児学会（静岡）にて発表した。

参考文献

- 1)E.Sagi, F.Eyal, G.Alpan, D.Patz, I.Arad,. Ideopatic apnoea of premaurity treated with doxapram and aminophylline, Arch Dis Child., 59, 281-283, 1984.
- 2)G.Alphan,M.D., F.Eyal,M.D, .E.Sagi,M.D.,et al, Doxaplam in the treatment of ideopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline, J.Pediatr., 104, 634-637, 1984.
- 3)Fablian Eyal,MD, Gad Alphan,MD, Ephraim Sagi,MD,et al, Aminophylline versus doxapram in ideopathic apnea of prematurity:a double-blind controlled study, Pediatrics.; 75, 709-713, 1985.
- 4)汲田英樹,篠原元子,山崎俊夫 他,未熟児特発性無呼吸発作に対する doxapram 療法 第1編 doxapram の有効性と副作用について, 新生児誌, 23,458-463,1987.
- 5)早川文雄,久野邦義,袴田亨 他,原発性無呼吸発作に対する Doxapram 療法(第4報)―副作用の検討― , 新生児誌, 23,810-814,1987.
- 6)丸山憲一, 小泉武宜, 宮崎全隆 他, Doxapram 投与中に発症した新生児壊死性腸炎の1例, 新生児誌, 28, 434-438, 1992.
- 7)A.Bairam., P.Vert, Low-dose doxapram for apnea of prematurity, Lancet , 1, 793-794, 1986.
- 8)汲田英樹,篠原元子,市川孝行 他, 未熟児特発性無呼吸発作に対する

doxapram 療法 第2編 low dose doxapram 療法について, 新生児誌, 24, 133-139, 1986.

9) 早川文雄, 久野邦義, 袴田亨 他, 原発性無呼吸発作に対する Doxapram 療法 (第3報) - 有効性の検討 -, 新生児誌, 23, 805-809, 1987.

10) LUC P.Brion, Carlos Vega-Rich, Gerry Reinersman, Philip Roth, Low-dose doxapram for apnea unresponsive to aminophylline in very low birthweight infants. J.Perinatol, 11, 359-364, 1991.

11) 神戸大学医学部小児科編, 輸液療法とその管理, 新版 未熟児新生児の管理, 2版, 日本小児医事出版社, 東京, 1991, 123-132.

12) Martha J.Miller, M.D., Ph.D., Waldemar A.Carlo, M.D., Richard J.Marin, M.B., Continuous positive airway pressure selectively reuses obstructive apnea in preterm infants. J.Pediatr, 106, 91-94, 1985.

13) John Kattwinkel, M.D., Howard S.Nearman, B.S., Avroy A.Fanaroff, M.B., Apnea of prematurity, J Pediatr, 86, 588-592, 1975.

14) Salvatore R.Goodwin, MD, Shirley A.Graves, MD, Charles M.Haberker, MD, Aspiration in intubated premature infants, Pediatrics, 75, 85-88, 1985.

15) Mary Ellen Avery, MD, William H.Tooley, MD, Jacob B.Keller, MPH, et al, Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers, Pediatrics, 79, 26-30, 1987.

16) 茨 聡,池の上克,鯨島 浩 他, 未熟児における脳質白質軟化症(PVL)発症の
周産期危険因子の検討, 日産婦誌, 47, 1243-1247, 1995.

17) Alice K.Gong,MD, W.A.J.Van Heuven,MD, Maria Berlanga,RN et al,
Severe retinopathy in convalescent preterm infants with mild or regressing
retinopathy of prematurity, Pediatrics, 83, 422-425, 1989.

18) Ann H.Koons,M.D., Neal Mojica,M.D., Naren Jadeja,M.D.et al,
Newrodevelopmental outcome of infants with apnea of infancy, Am J
Perinatol, 10, 208-211, 1993.

A reassessment of doxapram for apnea of prematurity

Ken Nagaya, Toshihide Katano, Genya Taketazu, Masaru Shirai,
Toru Ishioka, Hiroshi Sakata and Shizuo Maruyama

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24 Asahikawa, Hokkaido 078,
Japan

We assessed the efficacy and safety of doxapram for apnea of prematurity in 21 very-low-birth weight infants who were admitted to neonatal intensive care unit of Asahikawa Kosei Hospital between January 1991 and December 1996. Nine infants who were admitted between 1991 and 1992 (the first group) were given continuous infusion of doxapram at 1 to 2mg/kg/hr. Twelve infants between 1993 and 1996 (the second group) were given at 0.1 to 0.6mg/kg/hr. There was no difference in age at start and duration of doxapram treatment, gestational age and birth weight between two groups. Frequencies of apnea were decreased to 22.3% in the first group and to 36.8% in the second group on 2nd day after continuous infusion of doxapram. There was no significant difference in efficacy between the first and the second group. Though 4 adverse effects, included vomiting in 2, necrotizing enterocolitis in 1 and positive fecal occult blood test in 1, were observed in the first group, there was no adverse effect in the second group. These results demonstrated that low dose infusion of doxapram was safe and effective for apnea of prematurity.