



早産児無呼吸発作と神経学的予後に関する検討：第一報：長期予後検討のための早産児無呼吸発作の実態把握

藤岡, 一路 ; 石田, 明人 ; 村瀬, 真紀 ; 橋本, 総子 ; 山内, 淳 ; 豊嶋, 大作 ; 湊川, 誠 ; 伊東, 利幸

(Citation)

日本未熟児新生児学会雑誌, 22(1):89-96

(Issue Date)

2010-02-15

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90001605>



早産児無呼吸発作と神経学的予後に関する検討 第一報：長期予後検討のための早産児無呼吸発作の実態把握

*¹加古川市民病院 小児科, *²現・神戸大学大学院 医学研究科内科系講座 小児科学分野

藤岡一路*¹*²・石田明人*¹・村瀬真紀*¹・橋本綾子*¹*²
山内 淳*¹・豊嶋大作*¹*²・湊川 誠*¹・伊東利幸*¹

Key Words : apnea of prematurity, very low birth weight infant, doxapram, xanthine

要 旨

目的：極低出生体重児（以下，VLBW）における早産児無呼吸発作の実態を把握すること

方法：1996～2000年までの5年間に当院に入院したVLBW256例から，子宮内胎児発育不全（以下，IUGR），死亡，在胎26週未満，奇形・染色体異常，二次性無呼吸発作を除いた126例（在胎26～27週：36例，28～29週：45例，30週以上：45例）を対象とした。早産児無呼吸発作の臨床像について，診療録を後方視的に検討した。検討期間中，早産児無呼吸発作に対する薬物療法はドキサプラム（Dox）を第一選択とし，必要に応じてキサンチン製剤（Xan）を併用した。

結果：検討期間中，Doxに伴う重篤な有害事象は認めず，無呼吸発作の治療のために人工換気を要した症例は認めなかった。Dox使用終了時期は，在胎30週未満の症例においては概ね修正31週前後であり，在胎30週以上の症例では1週間以上のDox長期使用は稀であった。

結論：在胎30週未満の児の早産児無呼吸発作は修正31週を境に軽快し，在胎30週以上の児では重症無呼吸発作は稀であった。

緒 言

早産児無呼吸発作は，極低出生体重児（以下VLBW）の急性期管理において重要な問題点である一方で，無呼吸に伴う低酸素や徐脈は，生命や長期的な発達予後に重大な影響を及ぼす恐れがあるとされてきた^{1)～3)}。

過去の早産児無呼吸発作を対象とした検討は，無呼吸発作を診療録記録における経皮的動脈血酸素飽和度（以下SpO₂）の低下，心拍数の延長で定義したものが多く⁴⁾，この方法で正確に無呼吸発作を抽出するこ

とは極めて困難であり，そのためもあってか，早産児無呼吸発作の重症度と神経学的長期予後に関する検討は，本邦において十分なされていない。今回我々は，早産児無呼吸発作と神経学的長期予後の関係を検討する前段階として，早産児無呼吸発作に対する治療の期間・種類を後方視的に評価し，当院における早産児無呼吸発作の実態について検討した。

対象と方法

1996年1月から2000年12月までの5年間に加古川市民病院ベビーセンターに入院した出生体重1,500g未満のVLBWは256例で，このうち子宮内発育不全（intrauterine growth restriction；以下IUGR），奇形，染色体異常，死亡退院，慢性肺疾患の重症度が無呼吸

別刷請求先：〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2
神戸大学大学院医学研究科内科系講座
小児科学分野 藤岡一路

発作に及ぼす影響が強いと考えられた在胎26週未満の出生児を除いた appropriate for date (以下 AFD) 児は133例であり、さらに敗血症に起因する二次性無呼吸発作により再挿管となった5例と全身麻酔手術に伴う再挿管症例(胃破裂1例, 症候性動脈管開存症1例)を除いた126例を対象とした。この126例を在胎週数別に、A群: 在胎26~27週(36例), B群: 在胎28~29週(45例), C群: 在胎30~33週(45例)の3群に分けた。在胎週数の決定は母の最終月経より計算し、生後に Ballard score にて確認した。

対象の臨床データは診療録よりまとめた。高濃度酸素(>40%)にても軽快しない呼吸障害については挿管し、人工換気を開始した。胸部レントゲン写真上呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome; 以下 RDS)が疑われる症例あるいは呼吸状態が進行性に悪化する児に対しては、積極的に人工サーファクタント(サーファクテン®)を120mg/kgを原則として1回、気管内投与した。呼吸、循環の不安定な児に対しては入院時よりドーパミン2~4 µg/kg/minを積極的に投与した。児の血圧は非観血的に、あるいは動脈ラインより観血的に測定し、生後早期に低血圧傾向、あるいは低蛋白血症例に対しては入院時、積極的に20%アルブミン1g/kgを経静脈的に投与した。動脈管開存症(patent ductus arteriosus; 以下 PDA)に対しては、メフェナム酸ないしはインドメサシン投与にて閉鎖を計った。RDSの診断は胸部レントゲン写真によった。

PDAの診断は、生後早期よりの経時的心エコー検査にて行った。脳室内出血(intraventricular hemorrhage; 以下 IVH)の診断は、経時的頭部エコー検査にて行った。脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia; 以下 PVL)の診断は入院中の経時的頭部エコー検査と退院後の頭部MRI検査にて行った。重症未熟児網膜症は、光凝固、冷凍凝固あるいは硝子体手術を必要とする未熟児網膜症とした。

無呼吸発作は20秒以上の呼吸停止、もしくは徐脈を伴った20秒以内の呼吸停止とした。当院における無呼吸発作の治療方針(図1)を示す。治療を開始する時期は、基本的に各主治医の判断に委ねられた。人工換気症例の多くは抜管時に予防的にドキサプラム(Doxapram, 以下 Dox と略)少量持続投与を開始した。ドキサプラムの使用に際しては、薬剤の臨床的な効果と必要性、当院における実績、安全性と危険性を、口頭で説明した上で同意を得て使用した。アミノフィリン、テオフィリンを含むキサンチン製剤(Xanthine, 以下 Xan と略)の併用に関しては主に主治医の裁量にて行った。Doxの初期投与量は0.2mg/kg/hrから開始し、必要に応じて0.5~1.0mg/kg/hrまで増量することとし、効果十分であれば0.15~0.2mg/kg/hrまで減量も可能とした。治療中止の順序としては、無呼吸発作軽快に伴い二剤併用中であればまずDox中止を試み、その後にキサンチン製剤の中止、最後に酸素を中止する方針としていた。薬物投与にてコント

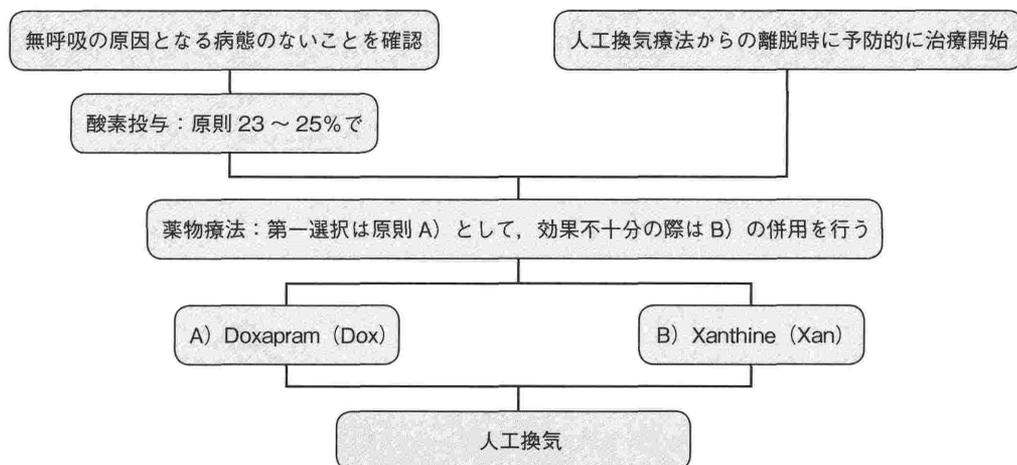


図1 当院における早産児無呼吸発作の治療戦略

当院では早産児無呼吸発作に対して、まず少量酸素投与にて治療を開始し、次に薬物療法として第一選択にドキサプラムを、効果不十分の際はキサンチン製剤の併用を行った。それにてコントロール困難な場合は人工換気の方針とした。

ロール不良な症例においては、人工換気を施行する方針とした。検討期間中、当院では nasal-DPAP は使用しなかった。A 群、B 群、C 群の各々において、早産児無呼吸発作に対する薬物療法の割合、薬物治療の開始・中止時期、無呼吸治療の内訳、平均薬物治療日数、Dox の中止時期、Dox 使用の割合、刺激を要した無呼吸発作の1日平均回数について検討した。

統計学的検討は、2群の連続変数の比較には Mann-Whitney U-test を、2群の名義変数の比較には Fisher の直接確率計算法を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

患者背景を表1に示す。C群との比較において、A群では在胎週数、出生体重、アプガースコア、多胎の頻度が有意に小さく、人工換気療法、人工換気期間、サーファクタント投与、酸素投与日数、アルブミン投与、GI療法の頻度が有意に大きかった。B群では在胎週数、出生体重が有意に小さく、人工換気療法、人工換気期間、サーファクタント投与、酸素投与日数、アルブミン投与の頻度が有意に大きかった。新生児期合併症を表2に示す。C群との比較において、A群

では IVH, PVL, 修正 36 週の酸素投与、重症未熟児網膜症、輸血施行例の頻度が有意に大きかった。B 群では重症未熟児網膜症、輸血施行例の頻度が有意に大きかった。

無呼吸発作に対する薬物治療の実態を表3に示す。今回の対象では無呼吸発作のために再挿管・人工換気を再開した症例は認めなかった。また、Dox に起因すると考えられる、胃穿孔・消化管出血・壊死性腸炎を認めた症例はなかった。A 群、B 群いずれも、C 群に比較して何らかの薬物治療を要した児の割合が有意に多く、平均 Dox 使用日数が有意に長かった。薬物治療の開始・中止時期に関しては、開始時期は各群ともに平均日齢2で有意差を認めず、全ての薬物療法の中止時期は各群ともに平均修正33週で有意差を認めなかった。酸素の中止時期は修正35週前後となっていたが、在胎週数が小さいほど遅れる傾向を認めた。

各群の無呼吸治療の内訳を図2に示す。A群では Dox・Xan 二剤併用が78%、Dox 単独が16%、Xan 単独が3%、酸素のみが3%。B群では二剤併用が60%、Dox 単独が29%、Xan 単独が0%、酸素のみ11%。C群では二剤併用が13%、Dox 単独が33%、

表1 患者背景

	A 群 : 26 ~ 27 週 (n=36)	B 群 : 28 ~ 29 週 (n=45)	C 群 : 30 週以上 (n=45)
男児 / 女児 (例)	14/22	23/22	14/31
在胎週数 (週)	27.0 ± 0.6 ***	29.0 ± 0.6 ***	31.6 ± 1.0
出生体重 (g)	956 ± 144 ***	1,232 ± 130 ***	1,393 ± 88
Apgar Score 1 分値	5.4 ± 2.0 ***	6.3 ± 2.1	7.0 ± 1.8
Apgar Score 5 分値	7.5 ± 1.0 ***	8.0 ± 1.3	8.4 ± 1.1
多胎 (例)	5 (13.9%) ***	18 (40.0%)	23 (51.1%)
院外出生 (例)	3 (8.3%)	10 (22.2%)	10 (22.2%)
帝王切開 (例)	33 (91.7%)	36 (80.0%)	39 (86.7%)
人工換気療法 (例)	36 (100%) ***	36 (80.0%) ***	19 (42.2%)
挿管気管 (時間)	169 ± 159 ***	74 ± 60 ***	32 ± 54
サーファクタント投与 (例)	36 (100%) ***	35 (77.8%) ***	17 (37.8%)
酸素投与日数 (日)	61 ± 16 ***	40 ± 16 ***	18 ± 13
カテコラミン投与 (例)	36 (100%)	45 (100%)	42 (93.3%)
アルブミン投与 (例)	36 (100%) ***	43 (95.6%) ***	27 (60.0%)
GI 療法 (例)	25 (69.4%) ***	3 (6.7%)	2 (4.4)

C 群と比較して * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

表2 新生児期合併症

	A群：26～27週 (n=36)	B群：28～29週 (n=45)	C群：30週以上 (n=45)
症候性 PDA (例)	6 (16.7%)	11 (24.4%)	7 (15.6%)
肺出血 (例)	2 (5.6%)	1 (2.2%)	2 (4.4%)
Air leak (例)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)
IVH (例)	5 (13.9%)*	5 (11.1%)	1 (2.2%)
PVL (例)	7 (19.4%)*	3 (6.7%)	2 (4.4%)
敗血症 (例)	9 (25%)	7 (15.6%)	5 (11.1%)
壊死性腸炎 (例)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)
修正 36 週の酸素投与 (例)	15 (41.7%)**	12 (26.7%)	5 (11.1%)
重症未熟児網膜症 (例)	13 (36.1%***)	10 (22.2%)*	2 (4.4%)
光線療法日数 (日)	3.5 ± 1.8	3.2 ± 2.6	4.2 ± 2.0
輸血施行 (例)	25 (69.4%***)	11 (24.4%)**	5 (4.4%)

C群と比較して * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

表3 薬物治療の実態

	A群：26～27週 (n=36)	B群：28～29週 (n=45)	C群：30週以上 (n=45)
薬物療法の割合 (例)	35/36 (97%***)	40/45 (89%***)	21/45 (47%)
治療開始 (日齢)	2.7 ± 2.3	2.0 ± 1.6	2.0 ± 1.8
治療中止 (修正週数)	33.5 ± 2.2	33.1 ± 2.4	33.4 ± 1.7
酸素中止 (修正週数)	35.6 ± 2.0***	34.9 ± 1.9	34.5 ± 1.5
平均 Dox 使用日数	21.4 ± 10.7*** (3～48日)	11.9 ± 6.6*** (2～33日)	6.0 ± 5.1 (1～23日)
平均 Xan 使用日数	32.0 ± 17.9 (3～81日)	25.4 ± 9.8 (11～50日)	21.2 ± 4.8 (14～27日)

C群と比較して * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Xan 単独が0%，酸素のみが53%であり，在胎週数が小さいほど二剤併用，Dox 使用の割合が増加した。酸素は全例で使用した。A群，B群におけるDox 使用の推移について図3に示す。両群いずれも，在胎31週を境に使用頻度の著減を認めた。A群，B群における刺激を要した無呼吸発作の1日平均記録回数の推移について図4に示す。両群いずれも，修正週数がすすむにつれて1日平均記録回数の減少を認め，修正31週時点では5回/日未満となった。

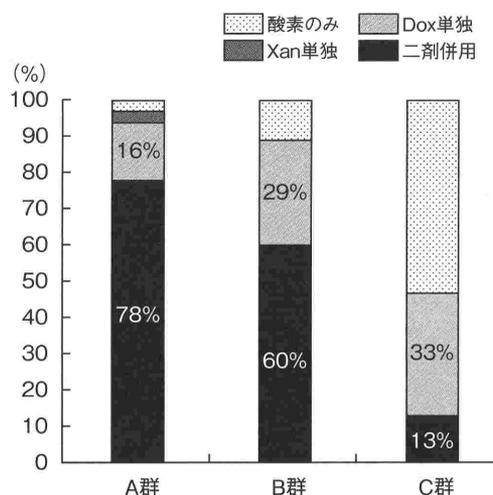


図2 薬物療法の内訳

在胎週数が小さいほど二剤併用，Dox 使用の割合が増加した。酸素は全例で使用した。

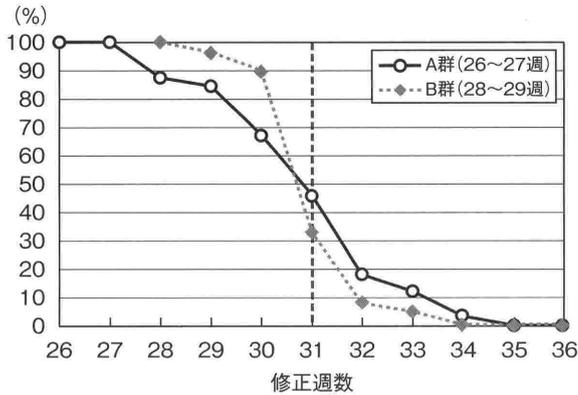


図3 各群におけるドキサプラム使用の推移
A群, B群いずれも, 修正31週を境にドキサプラム使用頻度の著減を認めた。

考 案

早産児・低出生体重児の無呼吸発作は, 中枢神経系(呼吸中枢)の未熟性, 二酸化炭素に対する末梢化学受容器の閾値が高いこと, 横隔膜の易疲労性による低換気などの要因による起こるとされる。その頻度は児の未熟性により異なり, 出生体重が1,000g未満の超低出生体重児では80%にも及ぶが, 出生体重2,500g未満あるいは在胎34週未満の低出生体重児では約25%に低下すると言われている⁵⁾。無呼吸発作が起こると児は低換気となり, 低酸素や徐脈が起これ, これらは発達途上にある脳に障害をもたらしたり, 諸臓器の機能を損ない, 生命や長期的な発達予後に重大な影響を及ぼす恐れがあり, 無呼吸発作の適切な管理は早産児の予後の改善のために極めて重要であるとされる^{1) 2) 3)}。

早産児無呼吸発作は一般的に受胎後週数35~36週には消失するものが多いとされるが³⁾, これは今回の検討における酸素中止時期とほぼ一致していた。無呼吸発作の軽快時期に関しては, 83例のVLBWを対象とした検討において, 無呼吸頻度は修正33.4 ± 2.4週で明らかな改善を示したというPillekampらの報告や⁶⁾, 61例の超低出生体重児(以下, ELBW)を対象とした検討において, 無呼吸頻度が1日5回未満となった修正週数は, 在胎26~27週の症例では34週前後, 在胎28~29週の症例では修正31週前後であったという野村らの報告がある⁷⁾。今回の検討では, 在胎30週未満のVLBWにおいては一般に修正31週を境としてドキサプラム需要の明らかな減少を認めており, 修正31週が未熟児無呼吸発作軽快の分岐点であると

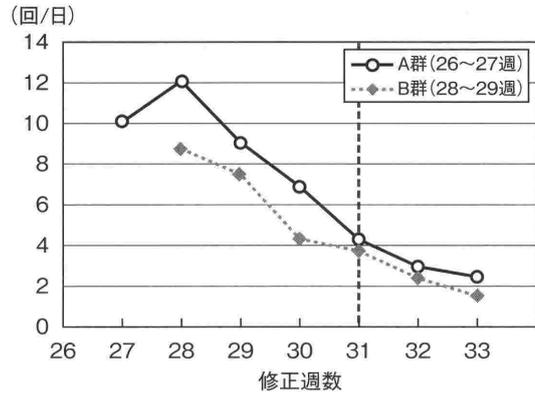


図4 各群における刺激を要した無呼吸発作の1日平均回数の推移

挿管症例は抜管翌日から, 非挿管症例は日齢1から記録を開始した。1日平均回数は修正週数毎の総回数を総日数で除して算出した。無呼吸発作に対する刺激は, 足底・体幹刺激または保育器外からの刺激で行い, マスク&バギングはほぼ不要であった。A群, B群いずれも, 修正週数がすすむにつれて1日平均回数の減少を認め, 修正31週時点では5回/日未満となった。

思われた。我々の検討では, 在胎26~27週の群と28~29週の群においてどちらも修正31週に一致して無呼吸発作が軽快しており, 在胎28~29週の児においては野村らの検討結果と一致していた。在胎26~27週の児において, 軽快時期が我々の検討と野村らの検討で不一致であったのは, 彼らの対象がELBWに限定されているためより重症な児が抽出されているためと考えられた。無呼吸重症化に関与する因子としては, 野村らは慢性肺疾患合併症例では無呼吸発作が多く消失時期も遷延したと報告しており⁷⁾, Eichenwaldらも無呼吸発作の遷延は慢性肺疾患と有意に相関したと報告した⁸⁾。また, Cheungらは無呼吸の重症度は人工換気期間とIVHの重症度から予測できると報告した⁹⁾。前2者の検討は主に超早産のELBWを対象とした研究であり, 我々は上記結果を踏まえて慢性肺疾患の影響が強いと考えられる在胎26週未満の症例を除外して検討した。慢性肺疾患の影響が強いと考えた25週以下の症例を除き, 明らかな二次性無呼吸症例も除いた結果, 未熟性に伴う無呼吸症例のみを抽出できたと考えられる。

無呼吸発作の管理としては, 従来より人工換気療法を含めた様々な治療法が行われてきたが, その中心は薬物療法による無呼吸発作の治療である。アミノフィリン, テオフィリン, カフェインを含むキサンチン製

剤は早産児無呼吸発作の治療に広く用いられてきたが、キサンチン製剤に不応の無呼吸発作例が30～40%存在することが大きな問題である¹⁰⁾。塩酸ドキサプラム(ドプラム[®])は呼吸刺激剤であり、早産児無呼吸発作に対して欧米では安全域が広く、副作用も少ない無呼吸発作治療薬として知られている^{10) 11)}。我が国でも、欧米での報告に基づいた用量での追試が行われてきた¹²⁾。しかしその経過中に一部の症例で多発性胃穿孔や壊死性腸炎などの報告があったため^{13) 14)}、1995年8月にドラッグインフォメーションが新生児・未熟児に対しては禁忌と改訂された。これと前後して、低出生体重児においては従来の1/10程度の低用量の投与で有効かつ副作用も軽微であるとの発表がなされ¹⁵⁾、また我が国の主な新生児医療施設の約60%が禁忌とされた後にも使用し続けている実態が報告された¹⁶⁾。1998年には日本未熟児新生児学会より「未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラムの投与指針」が発表され、ドキサプラム少量持続投与の安全性が報告された¹⁷⁾。宮本らは、1995年8月以降もドキサプラム少量投与を行い、0.5mg/kg/hrを越えない投与量であれば安全且つ有効に使用できたと報告した。彼らは塩酸ドキサプラムの少量投与は未熟児無呼吸発作に対して有効性が高く、安全であり、未熟児医療において必要欠くべからざる薬剤であると結論している¹⁸⁾。我々も以前よりドキサプラム少量持続投与を行っており、1995年時点においても明らかな副作用の発現を認めず、むしろキサンチン製剤の投与により消化器合併症が増加する印象をもっていたことから、家族への十分な説明と同意の上で、ドキサプラムを未熟児無呼吸発作治療の第一選択として継続使用している。今回の研究期間中にドキサプラムでコントロール不能な無呼吸発作は認めず、ドキサプラムが原因と思われる有害事象も認めていない。

本研究の問題点として、まず第1に当該検討期間においては、客観的に無呼吸発作を把握するための呼吸心拍監視モニターが存在しなかったため、無呼吸を完全に数値化して評価しそれに基づいて厳格な基準で管理できていなかったことがある。そのため、無呼吸発作の回数により無呼吸発作の全貌を後方視的に把握することは困難であると考えた。そこで今回の検討においては、未熟児無呼吸発作に対する治療の期間・種類から無呼吸の重症度を客観的に把握することを試みた

後、それを補完する目的で、診療録に比較的正確に記載されていると判断した医療者の介入を要した無呼吸発作に関して、1日平均回数の検討を行った。その結果、ドキサプラム使用頻度は修正31週を境に著減を認めたのに対し、刺激を要した無呼吸発作の1日平均回数は修正週数がすすむにつれて減少を認め、修正31週時点では5回/日未満であり、治療経過にほぼ近似するものであった。近年、客観的かつリアルタイムに無呼吸発作を把握することが可能な呼吸心拍監視モニター(新生児モニター Neonatal Event Review 機能[®]、フィリップス社)が使用可能となったため、それらを活用した早産児無呼吸発作に対する前方視的検討が山崎らにより開始されている¹⁹⁾。今後はこういった無呼吸記録モードを備えた呼吸心拍監視モニターなどを用いて前方視的に未熟児無呼吸発作を客観的に検討する必要があると考えている。第2に、当院においては無呼吸発作の治療方針を図1に示したように定めていたが、上述のごとく無呼吸の客観的評価は困難でもあり、無呼吸管理方針が各主治医の裁量に委されていたため、ドキサプラムの開始、中止に関して各主治医間で完全には統一できていない可能性があること、キサンチン製剤併用の判断も各主治医によって異なっていた可能性があることがあげられる。第3に、本研究では無呼吸に対する慢性肺疾患の影響が大きいと考えた在胎25週以下の症例を除外しているため、今回の検討結果は在胎25週以下の超早産児には適応できないかも知れない。最後に、本研究は単一施設における後方視的観察研究であり、症例数が少ないため結果の信頼性は十分とはいえない。しかしながら上述したように本邦における早産児無呼吸発作の現状の報告は少なく、以上の様々な問題点を踏まえた上で、われわれの検討結果は、今後の無呼吸発作と予後、ならびに長期予後を見据えた早期無呼吸発作の管理を考える上である程度の価値を有すると考えられる。

結 論

今回の検討より、在胎26週以上、30週未満の極低出生体重児における無呼吸発作は修正31週を境に軽快することがわかった。また、在胎30週以上の児では重症無呼吸発作は稀であった。今後は、早産児無呼吸発作が遷延する重症無呼吸発作症例の患者背景の検討、神経学的長期予後の検討を行っていきたいと考え

ている。

なお、本論文の要旨は第52回日本未熟児新生児学会学術集会（2007年、於：香川県）において発表した。

文 献

- 1) Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, et al. Cerebral palsy in very low birthweight infants surviving to 2 years with modern perinatal intensive care. *Am J Perinatol* 1987 ; 4 : 29-35.
- 2) Purohit DM, Ellison RC, Zierler S, et al. Risk factors for retrolental fibroplasia : experience with 3,025 premature infants. National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 339-344.
- 3) Stoll BJ, Kliegman RM. Respiratory tract disorders. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Editors, *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th Ed, 2004 ; 573-574.
- 4) Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, et al. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2004 ; 24 : 763-768.
- 5) Alden ER, Mandelkorn T, Woodrum DE, et al. Morbidity and mortality of infants weighing less than 1,000 grams in an intensive care nursery. *Pediatrics* 1972 ; 50 : 40-49.
- 6) Pillekamp F, Hermann C, Keller T, et al. Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity - implications for neurodevelopment. *Neonatology* 2007 ; 91 : 155-161.
- 7) 野村真二, 林谷道子, 中田裕生他. 超低出生体重児における無呼吸発作の臨床的検討. *日未熟児新生児学会誌* 2007 ; 19 : 109-114.
- 8) Eichenwald EC, Aina A, Stark AR, et al. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 354-359.
- 9) Cheung PY, Barrington KJ, Finer NN, et al. Early childhood neurodevelopment in very low birth weight infants with pre-discharge apnea. *Pediatr Pulmonol* 1999 ; 27 : 4-20.
- 10) Peliowski A, Finer NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 648-653.
- 11) Eyal F, Alpan G, Sagi E, et al. Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity : a double-blind controlled study. *Pediatrics* 1985 ; 75 : 709-713.
- 12) Hayakawa F, Hakamada S, Kuno K, et al. Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity : desirable dosage and serum concentrations. *J Pediatr* 1986 ; 109 : 138-40.
- 13) 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. *日新生児会誌* 1987 ; 23 : 458-463.
- 14) 丸山憲一, 小泉武宣, 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. *日新生児会誌* 1992 ; 28 : 434-438.
- 15) Yamazaki T, Kajiwara M, Itahashi K, et al. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. *Pediatr Int* 2001 ; 43 : 124-127.
- 16) 日本小児科学会新生児委員会. 小児薬物療法の実態調査結果. *日小児臨薬理会誌* 1996 ; 9 : 95-100.
- 17) 山崎俊夫, 小泉武宣, 宮本聡美他. 未熟児無呼吸発作に対する塩酸ドキサプラム (ドプラム) の投与指針. *日未熟児新生児会誌* 1998 ; 10 : 247-251.
- 18) 宮本聡美, 大石昌也, 佐久間泉他. 未熟児無呼吸に対する塩酸ドキサプラム少量投与の臨床経験. *日小児会誌* 2001 ; 105 : 17-21.
- 19) 山崎俊夫. 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの低用量静脈内持続投与方法に関するランダム化比較試験. *臨床試験実施計画書* 2007.

Clinical Study of Apnea Attacks on Very Low Birth Weight Infants
First Report : Clinical Characteristics of Apnea Attacks of Prematurity

*¹ Department of Pediatrics, Kakogawa Municipal Hospital

*² Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

Kazumichi FUJIOKA *¹*², Akihito ISHIDA *¹, Masanori MURASE *¹, Fusako HASHIMOTO *¹*²
Atsushi YAMAUCHI *¹, Daisaku TOYOSHIMA *¹*², Makoto MINATOGAWA *¹, Toshiyuki ITOU *¹

Objective : The objective of this study is to clarify the clinical characteristics of apnea attacks of prematurity on very low birth weight infants (VLBWI) .

Method : A total of 256 VLBWI were admitted to the neonatal intensive care unit of Kakogawa Municipal Hospital during 1996-2000. Neonates with intrauterine growth retardation, neonatal death, neonates less than 26 gestational weeks (GW), neonates with lethal abnormalities, or neonates with clearly diagnosed secondary apnea was excluded. And 126 neonates (GW26 ~ 27 : n=36, GW28 ~ 29 : n=45, GW30 ~ : n=45) were reviewed on the medical records. During the study periods, we used Doxapram as first line for pharmaceutical therapy of apnea attacks of prematurity and Xanthines as a supplement.

Results : During the study periods, there are no case with severe adverse side effects of Doxapram, nor case needed mechanical ventilation for apnea attacks. The use of Doxapram was terminated at approximately 31 postconceptional weeks in neonates born less than 30GW, and few neonates born over than 30GW needed Doxapram more than 1 week.

Conclusion : Apnea attacks of neonates born less than 30GW recover around 31 postconceptional weeks, and neonates born over than 30GW rarely suffer from severe apnea attacks.