

従来の飢餓期間が長く、初期維持輸液の試みのなかった過去のものと比較し、最近では生存率が多くなり、特に出生時体重1000g以下、在胎週数26~27週の生存がめだった。

極小未熟児の生存率の向上には体液管理のみならず呼吸管理等の進歩が関与していることは言うまでもないが今回は過去17年間をふりかえり、調査検討した。

## 低出生体重児のLate Metabolic Acidosis についての臨床的検討

研究協力者 (国立小児病院) 内 藤 達 男

協力研究者 ( " ) 河 野 寿 夫

米 本 季 子

白 鳥 孝 平

はじめに

種々の原因による新生児のmetabolic acidosisのうち、未熟児で生後2週ないし3週目に高度になる。いわゆる“Late Metabolic Acidosis”は、1964年、KILDEBERG.K.によって記載され定義づけられたものである。

これは、年長児や成人の電解質平衡を基準にして考えればmetabolic acidosisなのであるが、未熟児にあっては生理的ないわば正常の現象といえるものかもしれない。

この“Late Metabolic Acidosis” (以下、LMAと略す)の発生機序に関しては、いくつかの要因が関与していると考えられている。すなわち、(1)一過性の鉍質ステロイド欠乏症、(2)腎尿細管での $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交換の限界、(3)蛋白異化による酸産生の増加、(4)腎からの $\text{H}^+$ イオン排泄障害、(5)腎での $\text{HCO}_3^-$ 再吸収障害、(6)体質減少などである。これらの要因のうち、各々がよりmain factorsであかは未だ決定的でないが、各々にせよ、このLMAが、(1)ほとんどすべて未熟児にみられること、(2)第4週目頃にはself-controlされて、軽快、消失していくこと、(3)出現頻度が体重よりも在胎週に より大きな相関を有することなどの事実から、そのetiologyには、腎機能の未熟性が基盤を為していることは確かなようである。

さて、このLMAが臨床的にどのような意義を有するかが問題である。

LMAのみられる低出生体重児は、体重増加が不良であること、慢性のacidosisは、骨のmineralizationを障害し、血中のイオン化カルシウムおよび尿中カルシウム排泄を増加させ、結果的に、骨成長の速度を遅らせる可能性があるとされている。したがって、一種の慢性の代謝性アシドーシスであるLMAも、これらの悪い作用を有する可能性が考えられる。とすれば、LMAを積極的に治療する必要性が生じてくる。

RADDE らは、1300g未滿の極小未熟児について、それらの可能性を検討した結果、(1)重曹を投与してLMAを矯正すると身長伸びがよいこと、(2)Base Excessを1SD以内にコントロールする必要があること。(3)1300g未滿の極小未熟児には通常ミネラルと蛋白の量では成長に不十分であることなどを指摘している。

#### 研究目的

子宮外生活の適応期間である生後1週間を無事乗り切ると、低出生体重児の多くは、いわば安定期である生後2~3週目に入る。この時期は practical には比較的 accidents も少ない。したがって、臨床的に異常が認められない限り、血液ガス等の検査は行われないのが普通である。

われわれも、最近まで、LMAの存在、および臨床的意義に注目することはなかった。すなわち順調に経過しつつあるLBWIについて、2~3週目に積極的に血液ガス分析を行なうことをしなかったのである。

1975年後半、RADDEらの論文に接して以来、LMAの臨床的意義を検討すべく、生後2~3週以降にもできるだけ血液ガス分析等を行ない、LMAの症例を発見するように心がけてきた。

その結果、LMAを示す例が意外に多いことが判明した。今回は、それらの中から、比較的 severe な症例をとり上げて検討してみることにした。

そして、LMAを積極的に治療する必要性の有無を検討し始める端緒にしようと考えた。

#### 研究方法と対象

- (1) 1975年後半から1977年1月までに哺育した低出生体重児のうち、生後第2~第4週(出生当日を日令0として、日令7から日令20までの2週間)までに、血液ガス分析(以下BGAと略す)を行った症例をとり出し、BGAを行った各日令におけるBase Excess の平均値および標準偏差(SD)を計算し、各日令のmetabolic acidosis の推移をみた。そしてそれをもとにして、“abnormal”なLMAの診断基準を作った。

なお、研究対象は、感染症、先天性心疾患、呼吸障害などの合併症を有するものは除外し、かつ、第2~3週に臨床的に何ら異常をみとめないものに限った。

- (2) abnormal LMAの診断基準：BGAの結果、Base Excess がいくつ以下を“異常な”LMAとするかの基準は、最初にLMAの定義を行った KILDEBERGさえ、明確に記載していない。しかし、彼がLMAとして列挙した症例から推定すると、Base Excess (以下BEと略)が $-7 \text{ mEq/L}$ 以下とされる。

いくつかの論文から判定すると、BEが、およそ $-9 \sim -10 \text{ mEq/L}$ 未滿を異常とすることができる。(表2)

われわれは、各日令別のBGAの(平均 $-1 \text{ SD}$ )を算出し、これ未滿の値をとった場合に“abnormal”LMAとした。これらのうちさらにMALANらのデータの(M $-2 \text{ SD}$ )以下の成績を示した場合に、とくに“severe”LMAと便宜的に定義した。

- (3) 血液ガス分析は、足趾穿刺により採血した血液をILMeter-213で測定した。
- (4) BEが $-8 \text{ mEq/L}$ になった時に重曹(7%NaCH<sub>3</sub>溶液、「マイロン」)を大部分経口で

一部経静脈的に投与した。投与量は、RADDE らの計算式、すなわち、体重×0.6×BE (mEq/L) によった。経口投与の場合は2の量を3~4回に分けて与えた。

(表2) LBWI の第2, 第3週の Base Excess の比較

報告者	8-14	15-21	測定方法	備考
MALAN (1966)	-6.4 ± 2.9 (27)	-6.6 ± 2.8 (40)	Astrup	全て36週未満
KERPEL-FRONICS (1970)	-9.2 ± 1.25* (7)	-9.05 ± 1.91** (7) -6.6 ± 0.72*** (21)	Astrup	* Protein 3.62g/Kg/day ** Protein 4.34g/Kg/day *** 16.4 ± 1.4 days Protein 平均 2.48g/Kg/day
SULYOK (1971)	-8.75 ± 3.40† (10)	-9.71 ± 3.84† (10)	Astrup	1,000~1,970g (平均 1,618g), 30~39週 (平均 32.8週) +, それぞれ, 同一症例で日令 14, 21日のデータ
SVENNI-NGSEN (1973)	-3.4 ± 1.6 (52) -3.9 ± 0.6† (37) -4.0 ± 1.0 (15)	-2.8 ± 1.4 (52) -3.6 ± 1.1† (37) -3.7 ± 1.3 (15)	Eschweiler, PH& blood gas Analyser	+同上 上, 中, 下段のデータはそれぞれ, 蛋白量が, 2.4g/Kg/day, 3.3g, 5.7gのと き
今回のわれわれのデータ (1977)	-6.1 ± 3.6 (53)	-7.9 ± 4.1 (46)	IL-Meter	+当科ではAstrupの測定値とILMの測定値r間にほとんど差がないことを確認してある。

## 結 果

### (1) Late metabolic acidosis の経日的変化 (図1) (表1)

acidosis の程度は、平均的には、日令10頃より著明となり、日を経る毎に漸次増強し、日令15に最高となり、以後再び、漸減していく。

われわれの結果は、平均値でみる限り、他の報告とほぼ同じであった。しかし、バラツキが大きく、さらに症例を重ねる必要があると思われる。

### (2) 生後2~3週以内に、BEが-9 mEq/L以下を示した症例は調べられた症例33例中20例 (61%) とかなり高率であった。

しかし、各日令別の (M-1SD) 以下の値を基準にした、“abnormal” LMAは33例中13例 (39.3%) であった。さらに、日令別を無視して、日令7~13, および日令14~90の間で測定された結果でみると、前者の (M-1SD) は-9.7 mEq/L, 後者では、-11.98 mEq/Lとなり、これ未満に該当する症例数は、同じ13例 (39.3%) であった。

すなわち、比較的高度のLMAは33例中約40%にみとめられたことになる。

表1. Base Excess の平均値 (第2, 第3週) (図1 参照)

於 国立小児病院

日 令	7	8	9	10	11	12	13
平 均	-2.9	-3.7	-5.7	-6.6	-7.5	-7.7	-8.4
標準偏差	1.3	1.0	3.4	5.0	3.0	3.7	1.1
例 数	5	6	11	6	11	6	7
	M = -6.1, SD = 3.6 n = 53						
日 令	14	15	16	17	18	19	20
平 均	-7.9	-9.6	-7.1	-6.7	-7.1	*	-6.8
標準偏差	2.6	4.3	4.5	5.3	4.0	*	3.2
例 数	9	11	6	7	7	*	5
	M = -7.9 SD = 4.1 n = 46						

\* 1例のみ, -1.4

(3) (1)の結果と, MALANの成績を参考に定めた,

“severe” LMAの基準に該当する症例は, “abnormal” LMAの13例中, 7例であった。これは, 検べられた症例33例の21%であった。

なお, 13例中残りの6例を, 便宜的に“moderate” LMAとする。

(4) “severe” LMAの症例について(表3);

- ① 男女比は4;3であった。
- ② 在胎週は, 28~36週(平均33週)であった。
- ③ 生下時体重は1140~2140g(平均1499g)で, SFD児が4例(57%)含まれていた。
- ④ 血液ガス分析について(図2)

各症例について, 何回か測定された結果のうちで, 最も高度のmetabolic acidosisを示した成績でみると, pHは最低7.178, 最高7.256(平均7.221)で, BEは最低-17.5mEq/L, 最高-13mEq/L(平均-14.9mEq/L)であった。PCO<sub>2</sub>は3.77~25.6(平均30.6)mmHg)。

最も強いLMAが出現した日令は, 日令7~19と全て第2~第3週内であり, 1例を除いて全て, 第3週(平均15.4日)であった。acidosisの回復は, 5例において第4週以降であった。

図1.

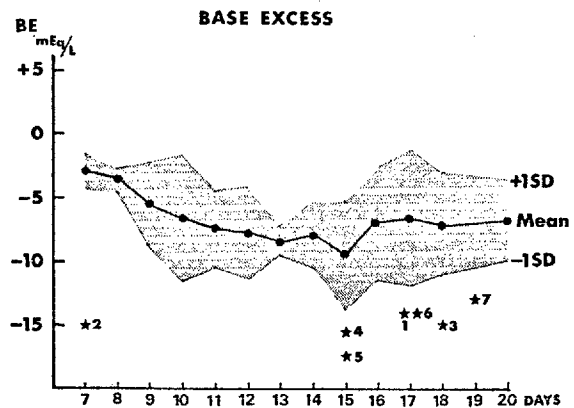


表3. Severe Late Metabolic Acidosis の症例

Severe Late Metabolic Acidosis の症例

No	症例	性別	年齢	入院時 (週) 体重	Late Metabolic Acidosis — 最晩期 —										NaHCO <sub>3</sub> 投与量 (mEq) (Total)		
					pH	BE (mEq)	日数	体重増加 g (g/day)	2週間 体重増加 (g/day)	尿流量 g/day	蛋白尿 g/day	Na %	K %	Ca %		BUN mg/dl	尿 pH
1	岩○中○	女	36	2140	7.256	-14	17	+135 (+9.0)	31.5	158	3.0	136	63	104	6	7.5→10.0→10.0→6.7 (33.2)	
2	横○美○	男	36	1760	7.224	-15	7	-148 (-21.1)	20.8	116	2.2					6.7→10 → 10 (26.7)	
3	柳○麻○子	女	28	1140	7.218	-15	18	-120 (-6.7)	7.5	165	3.1					5.0→6.7→3.8 (18.5)	
4	長○川○美	女	32	1450	7.178	-15.5	15	-73 (-4.9)	12.1	157	2.9	135	5.1	107	6	5.0	
5	荒○口○	男	35	1500	7.252	-17.5	15	+230 (+15.3)	28.0	185	3.5	137	4.8	106	8.5	6	5.0
6	原○孝	男	34	1240	7.180	-14	17	+40 (+2.4)	14.0	159	3.0				6-7	10.9→3.3→6.7→4.4 (21.3)	
7	山○貴○	男	29	1320	7.241	-13	19	+90 (+6.7)	17.1	136	2.5	133	5.3	94	7.0	6	6.3→8.5→10→2.1→12.5 (31.4)
	平均 (SD)		32.8	1411 (±337)	7.221 (±0.032)	-14.9 (±1.6)	15.4 (±4.0)		18.7 (±6.6)	153.7 (±21.0)	2.9 (±0.4)						

※ 出生日と入院日との差  
 入院日 6~20

1977. 2 国立小児病院

図 2

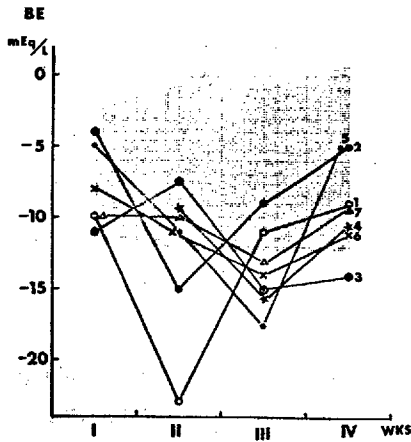
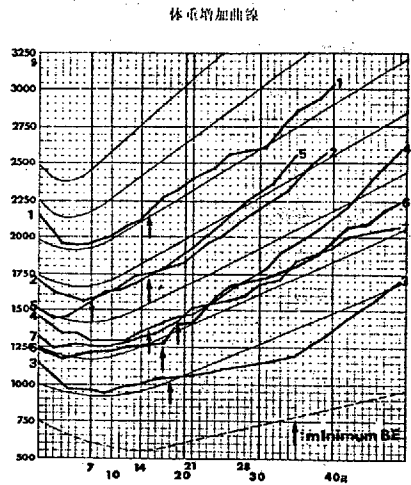


図 3



なお、(図2)の各週におけるBEのプロットはその週の最底の値を示したものである。黒い領域で示す範囲はMALANの成績による( $M \pm 2SD$ )以内を表わす。

⑤ 体重増加について(図3)；

LMAが最も強い日令までの(生下時からの)体重増加をみると、7例中4例が、最高230g(15.3g/日)、最低40g(2.4g/日)の増加を示し、残る3例は、生下時体重よりも減少していた。

これをLMAが最強となる周辺の第2～3週の間すなわち、日令7から日令20までの2週間の体重増加(LMAを呈している期間における体重増加)でみると、全例が体重増加傾向を示し、最高31.5g/日、最低7.5g/日(平均18.7g/日)であった。明らかに体重増加が不良と思われた症例は7例中2例(症例3, 4)であり、非常に良好と思われた症例が2例(症例1, 5)あった。おしなべると、体重増加はおおむね良好であったといえる。

⑥ 血清電解質および尿pHについて

すべての症例について検査されていないのは遺憾であるが4例中血清Na値の低値がみられたものはなかった。(症例7の133mEq/Lの値は比較的低い、日令を考慮すると正常範囲にとどまる)。

K, Cl, BUNなど、異常値を呈したものはなかった。尿pHはすべて酸性であった。

⑦ 授乳量および蛋白摂取量について

われわれは、授乳量を可及的速やかに150～160cc/Kg/日にもっていくよう授乳計画表に則って授乳を行なっている。最も強いLMAを呈した日令での授乳量をみると、7例中5例は既定の授乳量に達していた(平均153.7cc/Kg/日)。1例(症例5)のみが、185cc/Kg/日と、比較的多量を摂取していた。

蛋白摂取量は、最高3.5g/Kg/日、最低2.2g/Kg/日(平均2.9g/Kg/日)で、決して多量ではなかった。

なお、乳汁は市販調整粉乳「明治F・M・U」の15%標準調乳に2%蔗糖を加えたものを使用した(80cal/100ml→120cal/150ml/Kg/日；蛋白1.87g, Na 1.37mEq/100ml)。

⑧ 治療(重曹, 7%NaHCO<sub>3</sub>「メイロン」<sup>®</sup>)によるLMAの矯正)について；

われわれは、当初重曹の投与基準を厳密にはおかず、適宜投与していた。したがってretrospectiveにみると、BEが-8mEq/Lあたりでも投与した例があった

7例については、間歇的に1～5回大部分経口投与した。その量は、1回について5～125mEq/L(「メイロン」<sup>®</sup>で6～15ml)、計5～36.4mEq/L(同、6～44ml)であった。

重曹投与により、acidosisの改善をみたものが大部分であった。しかし、その効果が一時的で再度悪化したものが7例中5例あり、結局これらには3～5回の投与が必要であった。ただし、重曹の投与量は各回すべてがtotal correctionの量ではなく、中にはhalf correction

の例もあった。

⑨ 各症例の経過概要

症例1, 3, 4, 7の4例について、その経過をBGAのうち、BEを中心として図示した。(図4, 5, 6)

〔症例1〕(図4)は、比較的大きなSFD児にもかかわらず日令15にsevereなLMAを起こした。重曹の投与で一旦軽快したが、再び悪化したため、試みた乳汁を1.2%濃度に稀釈し、好転したかに思えた。

しかし、比較的長期(5~6週)までacidosisが続き、renal tubular acidosisをも考慮して、腎盂造影なども行ったが異常がみとめられなかった症例である。体重増加は終始良好であった。

〔症例3〕(図5)は、7例中最小の極小未熟児(1140g, 28週)で日令18に頻回のapneaとともに、severeなmetabolic acidosisが出現した。apneaが消失した日令19, 22にも再び高度のmetabolic acidosisが出現、5週目にも及んだが、まもなく自然に軽快した。この間、日令7にはすでに必要なミルク摂取量を獲得していたにもかかわらず体重増加は非常に不良(7例中最低)で、生下時体重に復帰するのに31日を要している。

〔症例4〕(図6)は、極小未熟児(32週, 1450g)で、体重増加があまり

思わしくないため、第2週半ば頃、たまたま、血液ガスを検べたところ、中等度のmetabolic acidosisがみつき、日令14よりほとんど連日測定したところ、日令15に最も強いacidosisを来たした。重曹を投与することなく放置したところ、日令21には好転した。しかし、日令24より再びacidosisが強くなったため、重曹を1回投与したところ、以後acidosis

図4

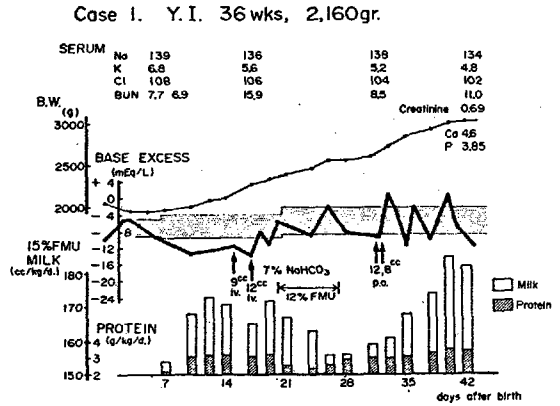
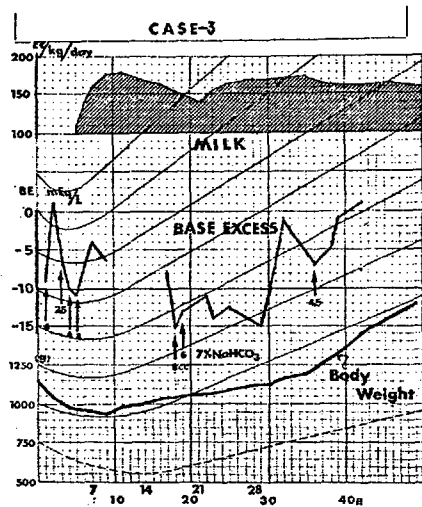


図5



は改善した。

〔症例7〕(図6)は、極小未熟児(29週, 1320g)で、日令13より、moderate acidosis が出現し、早目に重曹で correct したが、第3週まで長期に acidosis がつづき、結局、症例中最高の5回の correct を必要とした。この間体重増加は比較的不良であった。

(5) “severe” LMA の症例と “moderate” LMA との比較；

今回は省略した。今後症例を増やした上で検討したいと考えている。これらの中で

有意の差がみとめられるようなことがあれば、治療の上で何らかの示唆が得られるかもしれない。

(6) 結果の総括

- ① 調べた症例33例中、“moderate” LMA を示したものが6例、“severe” LMA を示したものが7例であった。
- ② 7例中5例が極小未熟児で、4例がSFD児であった。
- ③ 7例LMAが最も強い時点は、日令15～19であった。
- ④ LMAの回復は、7例中5例が不良で、4週以降にも及んだ。
- ⑤ 7例全例が全て体重増加不良を呈しはしなかった。
- ⑥ 授乳量、蛋白量とも過剰摂取と思われるものはなかった。
- ⑦ 7例全例に重曹を投与したが反応はおおむね良好であった

考 案

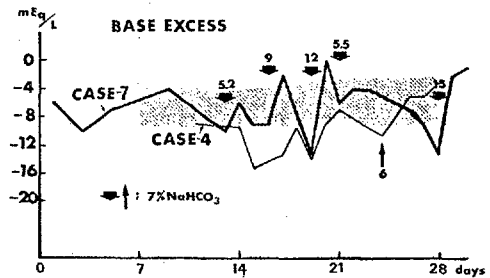
Late metabolic acidosis は、生後第2～3週の低出生体重児、とくに極小未熟児に多くみとめられるとされる。

このいふならば physiological metabolic acidosis を “pathological” または “abnormal” と判定するのにいかなる基準をもってするかは問題である。

今回われわれは自験例のガス分析結果から、各日令の Base Excess の平均値、および標準偏差を求め、 $M \pm 1SD$  未満一応 “abnormal” (pathological) LMA とし、さらに、MALAN のデータの  $M \pm 2SD$  未満に該当する場合は “severe” LMA として問題にした。(MALAN のデータを採用したのは、われわれのデータが、症例が少なく、バラツキが大きすぎるためである) その結果、調べられた症例33例中 abnormal LMA は13例(39%)で、severe LMA は7例(21%)であった。しかし今回は、低出生体重児200余例をすべて検査したわけではないので、全低出生体重児における abnormal LMA の出現頻度については不明である。

SVENINGSEN & LINDQUIST は、LMA (BE - 8 mEq/L 未満が2回みられた時を基

図6





準にしている)の出現頻度を群別(成熟児, AFD, SFD未熟児の3群)に調べた結果, それぞれ, 4.79%, 20.61%, 11.76%であったことから, LMAの出現頻度は, 成熟度と在胎期間(生下時体重ではなく)に主に関連していると報告した。

われわれが見出した severe LMA の7例については, すべて在胎36週以前であり, 極小未熟児が7例中5例(70%)を占めていた。

LMAでは, 臨床的にはよく体重増加不良がみられるといわれているが, MALANらの症例はすべて体重増加が順調であった。われわれの症例も必ずしも体重増加不良の傾向はみられず, 非常に良好なものもあった。

LMAの発生機序には, その要因の一部として, 授乳量をそれと関連した摂取蛋白量および acids の量が関与していると考えられている。すなわち, LMAを起こす時期が必要摂取量を摂取している時期に相当すること, たんぱく質摂取が多いとLMAを生じやすく, かく, 程度がひどくなることがみとめられている。

われわれの7例は, うち5例が150~180 mEq/kg/day のミルクを摂取している時期に最も強いLMAを起こしている。しかし, 摂取蛋白量は全例2~3 g/kg/日とむしろ少ない量であった。

臨床的には, 体重増加不良以外深刻な問題を起こさないLMAを積極的に治療することが妥当であるがどうかについては, 最近まで明確な記載はほとんど見当たらなかったが, 1973年CHURMUCKIY&Mc CRAEは, LMAに対して, 重曹を投与して矯正すると, 体重増加開始時点の遅れが改善されたと報告している。

また, 1975年RADDEらは, 1300g未満の極小未熟児のLMAに対して重曹を投与することによって, 高イオン化カルシウム血症 ionic hypercalcemiaが改善され, 身長の伸びが良くなることを観察している。

われわれは, "abnormal" LMA 13例に対して重曹を投与したが, その臨床的効果に関しては対照もおかず今回は検討していない。わずかに, 重曹の経口投与でもLMAが改善され, 経静脈的に投与しなくても済むこと, 経口投与の場合, total correction の量を3~4回に分けて下痢を起さないようにすることなどが判っただけである。

LMAの発生機序に関する生理学的な基礎的研究は, 未熟児の腎機能とも関連して数多く行われているが, われわれの今回の研究は, これらには全く approach していない。今後検討の必要がある。

#### ま と め

低出生体重児にみられるいわゆる Late Metabolic Acidosis について検討した。

中等度~高度のLMA(これを, "abnormal"または"pathological" LMAとした)がみとめられた症例が13例あり, これら全例に重曹を投与した。

13例中, "severe" LMAが7例あり, これらの症例について, retrospective な臨床的検討を加えた。

7例すべてが在胎36週以下の低出生体重児であり、うち5例が極小未熟児(1500g以下)であった。

metabolic acidosis の程度は、最も severe な時点で、pH 7.252~7.178 (平均7.221) BE-13~17.5 mEq/L (平均-14.9 mEq/L) であり、日令15中心に、第3週後半にみとめられたものがほとんどであった。

また、LMAが第4週以降に及んだものも半数あり、severe LMAではその回復も悪い傾向がみられた。

体重増加不良は7例中2例にみられたのみであった。重曹の投与は acidosis の一時的な矯正には有効であったが、その臨床的效果(例えば、体重増加不良の改善、身長伸びの改善)の判定は行なえなかった。

今後、LMAとくに、severe LMAに対して積極的に治療する必要があるか否かについては、さらに検討していかなければならないと考える。

## 高ヘマトクリット血症の体液管理に関する研究

研究協力者

(神奈川県立こども医療センター)小宮 弘 毅

新生児期の高ヘマトクリット(Ht)血症は低出生体重児に多くみられ、Ht値約65%を境に急激に血液粘稠度を増し、いわゆる過粘度症候群といわれる呼吸、循環、中枢神経症状を呈するようになる。Ht値70%以上でも無症状のものもあるが、候性の高Ht血症では、その症状は多彩で、呼吸障害、チアノーゼ、心拡大、低血糖、乏尿あるいは無尿、消化器症状などがみられ、汎発性血管内凝固(DIC)の報告例もみられている。重篤な呼吸困難や中枢神経症状は長期予後の点からも軽視できない。

そこで、こども医療センターの高Ht血症の症例について臨床的な検討を行ない、治療、とくに体液管理について考察を加えた。

### 高Ht血症の頻度

昭和48年7月から51年6月までの3年間にこども医療センター未熟児新生児病棟に入院した1,000例のうち、Ht値が65%以上であったものは40例あり、このうち11例は70%以上であった。Ht測定のための採血は静脈(主に大腿静脈)より行ない、生後72時間以内のものを採んだ。

40例のうち低出生体重児は36例、90%で、このうち25例(全体の63%)はs-f-dであった。成熟児は4例だけで、2例は先天性心疾患、臍帯ヘルニアの症例であった。

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

はじめに

種々の原因による新生児の metabolic acidosis のうち,未熟児で生後 2 週ないし 3 週目に高度になる。いわゆる “ Late Metabolic Acidosis ” は,1964 年,KILDEBERG.K によって記載され定義づけられたものである。

これは,年長児や成人の酸塩基平衡を基準にして考えれば metabolic acidosis のであるが,未熟児にあっては生理的ないわば正常の現象といえるものかもしれない。