
症例報告

インドメタシンが有効であった出血性肺浮腫の1成熟新生児例

奈良県立奈良病院周産期医療センター新生児集中治療室

内田 優美子, 西久保 敏也, 坂上 哲也, 野上 恵嗣
桑原 勲, 上辻 秀和

奈良県立医科大学付属病院新生児集中治療部

箕輪 秀樹

A CASE OF HAEMORRHAGIC LUNG EDEMA TREATED BY INDOMETHACIN IN A TERM INFANT

YUMIKO UCHIDA, TOSHIYA NISHIKUBO, TETSUYA SAKAUE, KEIJI NOGAMI,
ISAO KUWAHARA and HIDEKAZU KAMITSUJI

Neonatal Intensive Care Unit, Perinatal Medical Center, Nara Prefectural Nara Hospital

HIDEKI, MINOWA

Neonatal Intensive Care Unit, Nara Medical University

Received April 6, 1998

Abstract: Indomethacin (prostaglandin synthetase inhibitor) is an agent used commonly to promote the closure of patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants. However, its usefulness and effectiveness for PDA in a term infant remain controversial.

We report a 0-day-old boy with haemorrhagic lung edema associated with neonatal asphyxia. We considered that increased pulmonary blood flow through the PDA worsened haemorrhagic lung edema in this patient. Therefore we administered indomethacin to constrict the PDA and decrease pulmonary haemorrhage. Pulmonary haemorrhage was improved after this treatment.

We suggest that indomethacin may be effective for haemorrhagic lung edema even in term infants when the PDA is a factor worsening the haemorrhagic lung edema.

(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 49, 189~193, 1998)

Key words: Haemorrhagic lung edema, Indomethacin, Term infant

緒 言

新生児医療においてインドメタシンは通常、未熟児動脈管開存症の治療薬として使用されているが、成熟新生児の動脈管開存症に対する治療効果は、不明の点が多い。

一方、出血性肺浮腫とは、全身状態の悪化と同時に、気道内に夥しい血性分泌物を認める劇症型の肺浮腫である¹⁾。出血性肺浮腫による気管内吸引物の外観は淡血性または黄褐色である。厳密には肺浮腫と出血性肺浮腫の鑑別は困難であるが、出血性肺浮腫では沈渣に血球成分

をほとんど認めないことが多い²⁾。今回、我々は動脈管開存症が増悪因子の1つと考えられた成熟新生児における出血性肺浮腫に対してインドメタシンを投与し、有効であった症例を経験したので報告する。

症 例

症例：R. O., 日齢0, 男児。

主訴：胎児仮死, チアノーゼ。

妊娠分娩経過：母親31歳, 初産婦。妊娠39週3日に陣痛発来し, 当院産婦人科に入院。翌日に破水し, その性状は血性羊水を呈していた。その後, 陣痛は過強するとともに, NST(non-stress test)がnon-reactive patternを呈した。胎児仮死の原因として胎児超音波検査で常位胎盤早期剝離が疑われたため, 在胎39週4日, 緊急帝王切開術にて出生した。術中胎盤はすでに約1/3剝離しており, 羊水は血性で, 羊水混濁を伴っていた。

現病歴：出生体重2,780g, Apgar score 1分値5点, 5分値7点。全身にチアノーゼを認めたため, 直ちに気管内挿管を施行したところ, 気管内より血性・胎便様物質が吸引された。そのため手術室にて気管内洗浄を施行後, NICUに入院となった。

入院時現症：体温36.4°C, 心拍数164回/分, 呼吸数68回/分, 血圧53/30 mmHg。全身色は不良で, 活動性の低下あり。心音は整で心雑音なし。陥没呼吸を認め, 呼吸音は粗で肺雑音が聴取された。外表奇形は認めなかった。

入院時検査所見：末梢血に貧血はなく, 軽度の白血球増多を認めるも, CRPは陰性で明らかな感染所見を示さ

ず, 血小板減少も認めなかった。しかし, 血液生化学では, LDHとCKの上昇を認め, 血液ガス分析では著しい代謝性アシドーシスを認めた(Table 1)。また, 入院時の胸部X線検査では, 軽度の心拡大と肺門部索状陰影の増強及び肺野の透過性の低下を認めた(Fig. 1-1)。心臓超音波検査では, 卵円孔及び動脈管を介した軽度の左右短絡を認めた。

入院後経過(Fig. 2)：入院後直ちに, 間歇的陽圧換気療法による人工呼吸管理を開始するとともに, 代謝性アシドーシスに対して, メイロン, ドーパミンおよびアルブミン製剤の投与による循環補助を開始した。しかし, 気管内からはその後も淡血性の吸引物が持続的に吸引されたため, 入院時胸部X線所見とあわせて出血性肺浮腫と診断した。

生後4時間, 肺出血が増悪したため人工肺サーファクタントを投与したが, 肺出血は改善しなかった。さらに, 生後5時間頃より急速に経皮的動脈血酸素分圧が低下し, 全身色が悪化した。同時に撮影した胸部X線写真(Fig. 1-2)では, 著明な肺鬱血と出血像が認められた。また, 心臓超音波検査では, 動脈管と卵円孔レベルでの左右短絡像が依然として観察された。そこで肺出血の改善のため, 人工呼吸管理を間歇的陽圧換気療法から高頻度振動換気療法に変更した。

しかし, それにもかかわらず肺出血は改善せず, 呼吸不全が進行したため, 肺内シャントの減少を期待して血管拡張剤であるトラゾリンの投与を開始したところ, むしろ肺出血は増悪した。そこで再度心臓超音波検査を施

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood biochemistry		Blood gas analysis (heel prick)	
RBC	4.07×10 ⁶ /μl	T-bil.	1.5 mg/dl	pH	7.007
Ht	46.4 %	GOT	67 IU/l	pCO ₂	43.8 mmHg
Hb	16.1 g/dl	GPT	13 IU/l	pO ₂	64.0 mmHg
Plt	228×10 ³ /μl	LDH	606 IU/l	BE	-21.2 mmol/l
WBC	20700 /μl	CK	656 IU/l	HCO ₃ ⁻	10.6 mmol/l
M. M. C.	1.0 %	ALP	542 IU/l		
stab.	6.0 %	BS	40 mg/dl	PIP/PEEP=20/3 cm H ₂ O	
seg.	73.0 %	CRP	0.1 mg/dl	Freq.=40/min	
eos.	0.0 %	TP	5.7 g/dl	Ti=0.6 sec	
bas.	1.0 %	Alb	3.8 g/dl	FiO ₂ =1.0	
lym.	12.0 %	BUN	15 mg/dl		
mon.	7.0 %	Cre	0.9 mg/dl		
A-lym.	0.0 %	Na	143 mEq/l		
		K	4.5 mEq/l		
		Cl	101 mEq/l		
		Ca	9.2 mg/dl		
		IP	4.0 mg/dl		

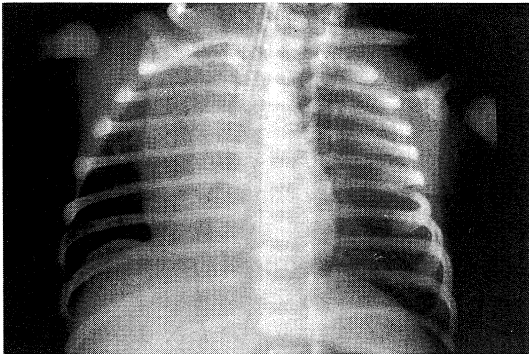


Fig. 1-1. Chest X-ray on admission

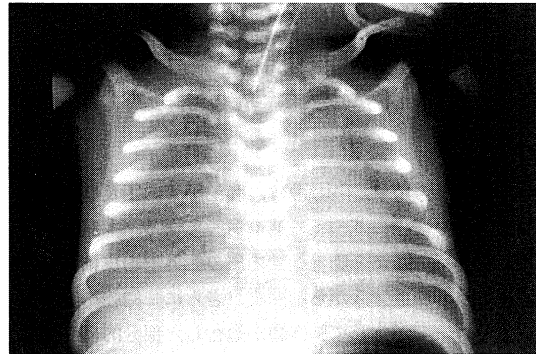


Fig. 1-2. Chest X-ray at 5 hours after birth

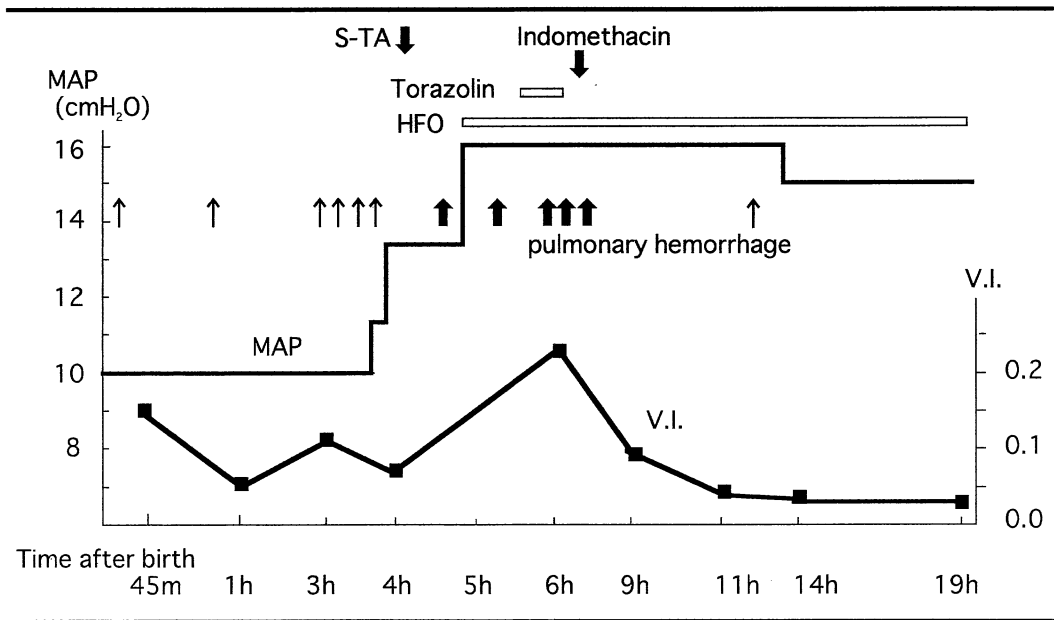


Fig. 2. Clinical course

行したところ、動脈管の左右短絡量が著明に増加していた(Fig. 3)。トラゾリンによる肺血管の拡張により肺血管抵抗が急速に減少したため、動脈管の左右短絡量が増加し、その結果、肺出血が増悪したものと推測された。そのため直ちにトラゾリンの投与を中止するとともに、動脈管の閉鎖を目的に、生後6時間に静注用インドメタシン(0.2 mg/kg)を投与した。また肺浮腫の消退とインドメタシンによる低血糖を予防する目的で、水溶性ハイドロコルチゾン(15 mg/kg)を投与した。

その結果、出血量はその後次第に減少し、それとともに呼吸状態の改善をみた。インドメタシン投与12時間後に施行した心臓超音波検査では、動脈管による左右短絡像は観察されず、胸部X線上も肺鬱血像はほとんど消失

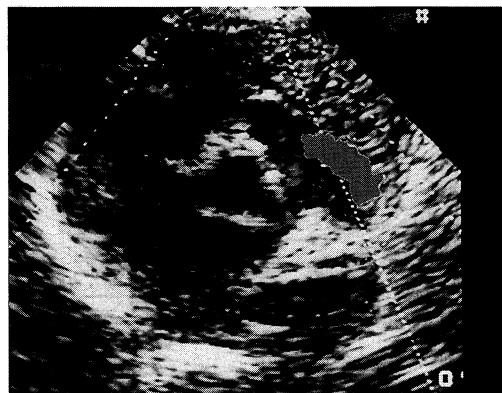


Fig. 3. Echocardiogram

していた。その後、呼吸状態は順調に改善し、日齢3に抜管した。強心剤の経静脈的投与は日齢9まで必要としたが、日齢21に全身状態良好となったため退院した。

考 察

出血性肺浮腫(以下本症)は、肺毛細管内圧及び肺毛細管透過性の変化に基づく一連の病態である。本症の成因は、左心不全による肺毛細管内圧の上昇や内皮細胞の障害により、肺血管床から肺間質、さらに肺腔へと血漿成分のシフトが生じて肺浮腫が進行し、部分的に毛細管が破綻することにより本症へ進展すると考えられている^{3,4)}。また血漿成分(アルブミン、フィブリノーゲン、ヘモグロビンなど)は、肺サーファクタント阻害作用を有するため、同時に二次的肺サーファクタント欠乏状態に陥ることが知られている^{5,6)}。

本症の病因としては、重症新生児仮死、Rh不適合による胎児水腫、左心不全、先天性心疾患、敗血症、低体温、水分過負荷、酸素毒性、凝固障害など⁷⁻¹²⁾が挙げられる。いずれの原因にせよ、本症を発症する最終的な共通経路は、肺毛細管内皮細胞および肺胞内皮細胞のどちらか一方、あるいはその両方の障害を伴って発症する。

出血性肺浮腫に特異的な臨床所見はないが、一般的には心不全に続発しているため、160 bpm以上の頻脈、動脈管開存症や相対的肺動脈狭窄などによる心雑音の聴取、肝脾腫、三段脈の聴取や全身の浮腫などが臨床所見として得られる事が多い。また低血圧、低酸素血症や酸血症も本症に同時に存在しやすい所見である¹⁾。

検査上の特徴としては、気管内吸引液のヘマトクリット値が10%以下であることが挙げられる¹⁾。末梢白血球の変化は通常認められない。Coleらは、止血凝固障害は必ずしも本症に先立って生じてはおらず、出血後にしばしば止血時間が延長することはあるが、DICによる肺出血の頻度は高くないと述べている¹¹⁾。

胸部X線写真では、通常気管支透亮像を伴った“white out”像が観察される。血液ガス所見では重度の低酸素血症を示し、PaCO₂も75 mmHgあるいはそれ以上の値を示しうる。また、通常著明な代謝性アシドーシス(Base Excess: <-10 mmol/l)も存在するため、結果としてpHは7.10、あるいはそれ以下になることが多い。

自験例では、当初は気道損傷による出血も考えられたが、出生直後の気管内チューブから出血を認め、その後も淡血性の気管内吸引物が持続して吸引されたため、ヘマトクリット値の測定は施行しなかったものの、臨床経過とX線検査結果と合わせて、新生児仮死後の出血性肺浮腫と診断した。

出血性肺浮腫に対する治療法としては、人工呼吸管理、強心剤投与、サーファクタント投与、新鮮凍結血漿投与等があり、自験例においてもこれらの一般的な肺出血に対する治療を行ったが奏効せず、次第に低酸素血症と肺出血が進行した。この病態をretrospectiveに鑑みると、それまで少量の胎便¹³⁾と肺出血に伴う二次的サーファクタント欠乏状態^{14,15)}に喘いでいた高い肺血管抵抗を有する肺が、サーファクタントの補充により酸素化が改善し¹⁶⁾、その結果、肺内シャントが改善し肺血管床の増加を得て肺血管抵抗が急速に減少したため、動脈管における左右短絡量が増加したものと考えられる。加えてトラゾリン投与による更なる肺血管床の拡張作用は、肺鬱血と動脈管の左右短絡量の増加を助長させる結果となり、そのため肺出血が増悪し呼吸状態が悪化したものと考えられる。

実際には、トラゾリン投与開始後の肺出血が増悪した時に、心臓超音波検査にて動脈管を介した左右短絡量が増加し、そのため肺出血が増悪したことに気づき、トラゾリンの投与を中止するとともに、動脈管の閉鎖を目的にインドメタシンを投与した。その結果は、期待されたように、動脈管の閉鎖に伴い出血量は減少し全身状態の改善を見た。

今回我々は、インドメタシンを仮死後の成熟児に投与したが、冒頭においても触れたように、インドメタシンは新生児領域では、未熟児の動脈管開存症の治療薬として投与されるのが一般的であり、投与する場合には、腎機能の低下、低血糖、消化管出血、血小板凝集能の低下、遊離アルブミンの増加、脳血流量の低下などの副作用に注意して投与する事が喚起されている^{17,18)}。

自験例では低血糖の予防として、予め基液の糖濃度を高くし、水溶性ハイドロコルチゾンの投与を行うとともに利尿剤の投与も併用した。その結果、患児はインドメタシンの投与後も、低血糖を示すことなく、また明らかな腎機能の低下も見ぬまま経過した。

成熟新生児における出血性肺浮腫に対するインドメタシン投与は確立された治療法ではないが、心臓超音波検査により動脈管開存症が増悪因子として作用していると考えられる場合には、有用な治療法の一つと考えられた。

文 献

- 1) **Roberton, NRC.**: Pulmonary oedema/Pulmonary haemorrhage. In: Greenough IA, Roberton NRC, Milner AD, eds. Neonatal respiratory disorders London: Arnold, a member of the Hodder Headline Group, 375-385, 1996.

- 2) 藤村正哲：新生児肺出血・出血性肺浮腫の成因と治療。周産期学。23：509-517, 1993.
- 3) 村瀬真紀, 石田明人, 竹島泰弘, 田中章善, 野口荃子, 長谷川大一郎, 前原幸治, 黒田英造。当院における4年間の肺出血症例の臨床的検討—未熟児PDAの管理を中心に—。新生児誌。31：191-197, 1995.
- 4) 野渡正彦, 小口弘毅, 山田俊彦, 佐藤雅彦, 蒲原孝。動脈管開存に起因する肺出血における高頻度人工換気法。新生児誌。30：822-827, 1995.
- 5) 藤原哲郎。人工サーファクタント補充療法の現況と治療成績。新生児誌。24：22-27, 1988.
- 6) Hallman, M., Sills, J. and Bry, K. : Biochemical prediction of response to surfactant therapy in the newborn infants. In : Robertson, B., Tausch, H. W., eds. Surfactant therapy for lung disease, New York : Marcel Dekker, 325-348, 1995.
- 7) Mann, T. P. and Elliott, R. I. K. : Neonatal cold injury due to accidental exposure to cold. Lancet. i, 229-234, 1957.
- 8) Rowe, S. and Avery, M. E. : Massive pulmonary hemorrhage in the newborn. II. Clinical considerations. J. Pediat. 69 : 12-20, 1960.
- 9) Esterley, J. R. and Oppenheimer, E. H. : Massive pulmonary hemorrhage in the newborn. I. Pathologic considerations. J. Pediat. 69 : 3-11, 1960.
- 10) 中河いよう, 加藤美由紀, 嶋緑倫, 阪井利幸, 吉岡章, 福井弘, 西久保敏也, 高橋幸博：肺出血に対してサーファクタント補充療法が奏効した新生児寒冷障害の1例。日児誌。97：792-797, 1993.
- 11) Cole, V. A., Normand, I. C. S., Reynolds, E. O. R., Reynolds, E. O. R. and Rivers, R. P. A. : Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. Pediatrics 51 : 175-187, 1973.
- 12) Fedrick, J. and Butler, N. R. : Certain causes of neonatal death. IV. Massive pulmonary hemorrhage. Biol. Neonat. 18 : 243-263, 1971.
- 13) Moses, D., Holm, B. A., Spitale, P., Spitale, P., Liu, M. and Enhorning, G. : Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. Am. J. Obstet. Gynecol. 164 : 477-481, 1991.
- 14) 千田勝一：肺サーファクタント研究の進歩。日児誌。101：1555-1558, 1997.
- 15) 古賀康嗣：フィブリン形成による肺サーファクタントの喪失に関する研究：肺サーファクタントの不活性化の機序とその重要性について。北海道医誌。69：434-444, 1994.
- 16) Sun, B. : Use of surfactant in pulmonary disorders in full-term infants. Current Opinion in Pediatrics. 8 : 113-117, 1996.
- 17) 常見亨久, 岩崎順弥, 板橋家頭夫：極低出生体重児における静注用インドメサシンの効果および副作用。新生児誌。32：93-96, 1996.
- 18) 諏訪清隆, 本間洋子, 五十嵐浩, 松井陽, 柳澤正義, 桃井真里子：未熟児動脈管開存に対する静注用インドメサシンの副作用の検討。新生児誌。31：894-899, 1996.