

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

欧米では、ヘロインやメサドン（経口でヘロインと似た作用を持ち、半減期が長い。日本では販売されていません）の麻薬常用妊婦から出生した児の新生児薬物離脱症候群の症状について詳細に報告されている。日本においては、麻薬常用者の頻度が低くあまり問題にならず、抗てんかん薬や精神神経用薬服用妊婦から出生した児の新生児薬物離脱症候群が問題となる¹⁾。新生児薬物離脱症候群を発症する非麻薬性の薬物を表1に示す^{2,3)}。この症候群を発症する頻度の高い新生児の早期発見には、妊婦の常用している薬物や嗜好品を問診により聴取することが不可欠である。そして、この症候群発症の可能性のある児においては、チェックリストスコアを経時的に記載する。チェックリストスコアは、Finneganら（表2）⁴⁾やLipsitz（表3）⁵⁾のスコアが国際的には知られているが、Finneganらのスコアを簡略化した磯部らのスコア（表4）⁶⁾も有用である。これにより早期の治療を行い、母親の児に対する不安感の除去および児の症状の重篤化を予防する。

表1 新生児薬物離脱症候群を発症する可能性のある麻薬以外の主な母体投与薬物および嗜好品等

1. 催眠・鎮静剤
1) バルビツール系薬物 バルビタール、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、アモバルビタール、アモバルビタールナトリウム、ペントバルビタールカルシウム、ペントバルビタールナトリウム、チアミラールナトリウム、チオペンタールナトリウム
2) 非バルビタール系薬物 フルニトラゼパム、ニトラゼパム、プロモバレリル尿素
2. 抗てんかん薬 フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム
3. 抗不安薬 クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、メダゼパム
4. 向精神病薬 クロルプロマジン、ブロムペリドール
5. 抗うつ薬 ノルトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、フルボキサミン 塩酸パロキセチン水和物、塩酸セルトラリン
6. 非麻薬性鎮痛薬 ペンタゾシン
7. 気管支拡張薬 テオフィリン
8. 嗜好品 アルコール、カフェイン

表 2. 新生児薬物離脱症候群の管理における評価点数 (Finnegan スコア)

兆候と症状	評価点数
甲高い啼泣	2
連続的な甲高い啼泣	3
哺乳後 1 時間未満の睡眠	3
哺乳後 2 時間未満の睡眠	2
哺乳後 3 時間未満の睡眠	1
Moro 反射の過多出現	2
著しい Moro 反射の過多出現	3
興奮時の軽度な振戦	1
興奮時の顕著な振戦	2
安静時の軽度な振戦	3
安静時の顕著な振戦	4
筋緊張亢進	2
全身けいれん	5
激しい指しゃぶり	1
哺乳不良	2
吐きもどし	2
噴水様嘔吐	3
軟便	2
水様便	3
脱水	2
頻回のおくび	1
くしゃみ	1
鼻づまり	1
発汗	1
斑点形成	1
38.3°C 未満の発熱	1
38.3°C 以上の発熱	2
60 回/分以上の呼吸数	1
陥没呼吸を伴った 60 回/分以上の呼吸数	2
鼻の擦りむき	1
膝の擦りむき	1
足指の擦りむき	1

(文献 5) から引用、翻訳)

生後初日は 1 時間毎に、2 日目は 2 時間毎に、それ以後は 4 時間毎に点数をつける。7 点以下は経過観察し、8 点以上になれば薬物療法をする。

表 3. 新生児薬物離脱症候群評価点数 (Lipsitz スコア)

兆候	評価点数			
	0	1	2	3
振戦 (手足の筋活動)	正常	空腹時または刺激時に最低1回	安静時に、中等度または顕著に増加 哺乳時または気分の良い時に治まる	安静時に、顕著に増加または継続 発作様の動きを継続する
興奮性 (過度な啼泣)	なし	わずかに上昇	空腹時または刺激時に中等度から重度	安静時にさえ顕著
反射	正常	亢進	著しい亢進	
便	正常	爆発的であるが、正常回数	爆発的で、1日8回以上	
筋緊張	正常	亢進	硬直	
皮膚擦過傷	なし	膝や肘の赤み	皮膚の裂け目	
呼吸数 回/分	<55	55-75	76-95	
反復性くしゃみ	なし	あり		
反復性あくび	なし	あり		
嘔吐	なし	あり		
発熱	なし	あり		

(文献6) から引用、翻訳)

1日2回、授乳の前90分で評価した。点数は、退院あるいは生後1週間までつけた。臨床的には、4点以上と未満で症状を分けることができた。

表 4. 新生児薬物離脱症候群のチェックリスト (磯部ら、1996)

症状と所見	点数	症状と所見	点数
A. 中枢神経系		B. 消化器系	
傾眠	1	下痢	2
筋緊張低下	1	嘔吐	2
筋緊張の増加	1	哺乳不良	2
不安興奮状態*	3	C. 自律神経系	
安静時の振せん	3	多呼吸	1
興奮時の振せん	2	多汗	1
易刺激性**	2	発熱	1
けいれん	5		
無呼吸発作	5	D. その他***	1

注：バイタルサインを記録する時間以外でも症状があれば項目にチェックする。

*：睡眠障害、哺乳後の啼泣、なき続けること

**：モロー反射の増強を含む

***：その他の症状として、頻回の欠伸、表皮剥離（鼻、膝、踵）および徐脈などに注意

【治療】8点以上で治療することが多いが、それ以下でもけいれん、無呼吸の頻発や母親の育児困難症状等により治療を適応することがある。

2. 副作用の概要

麻薬等の薬物の中止により、離脱症状としてある種の症状をきたすものを離脱症候群という。妊娠後期に使用した抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）なども10～30%の新生児に呼吸器症状などを起こすが、これは少なくとも離脱と薬物による直接症状の二つの場合があり新生児不適応症候群と称されている⁷⁾。本稿ではこれらを一括して便宜的に新生児薬物離脱症候群として解説する。

新生児薬物離脱症候群は、妊婦が長期間服用している薬物や嗜好品が胎盤を通過して胎児に移行し曝露されている状態から、分娩によりその曝露が中断されることにより発症する。出生後の正常な状態から、離脱症状として興奮時の振せん、易刺激性、不安興奮状態等の神経症状が発症する。重篤な症状として、無呼吸発作や痙攣が出現する場合もある。その他、哺乳不良、嘔吐や下痢などの消化器症状、発熱や多汗の自律神経症状を発症する場合がある。磯部らの平成5年度の大学病院80施設と全国主要新生児集中管理施設111施設の合計191施設への抗てんかん薬・精神神経用薬による新生児薬物離脱症候群の調査では、121施設から回答が得られ（回収率63.4%）、新生児薬物離脱症候群は17施設より42症例の報告があった。

また、平成6年度の大学病院80施設と全国主要新生児管理施設175施設の合計255施設への再調査において磯部のスコアを用いた前方視的調査を行い前回の症例42例を含む77症例が集計された。そのうち早産児、神経疾患あるいは感染症合併例やアンフェタミン常用者を除いた61例において、抗てんかん薬と精神神経用薬に分けて症状発現をみると表5のようになり、精神神経用薬服用妊婦からの児に消化器系や自律神経系の症状の頻度が高かった。チェックリストを利用した1施設での13年間の検討では、抗てんかん薬・精神神経用薬服用妊婦49例で治療を要する新生児薬物離脱症候群の発症は3例（6%）で、無呼吸発作は6例（12%）に認められた（7. 引用文献・参考資料の参考資料）。

表5. 抗てんかん薬・精神神経用薬内服中の母親から生まれた児にみられた症状

症状と所見	抗てんかん薬内服、40例 症例数 (%)	精神神経用薬、21例 症例数 (%)
A. 中枢神経系		
筋緊張増加	10 (25)	3 (14.3)
筋緊張低下	5 (12.5)	4 (19.0)
不安興奮状態	11 (27.5)	6 (28.6)
安静時の振せん	13 (32.5)	4 (19.0)
興奮時の振せん	19 (47.5)	8 (38.1)
易刺激性	23 (57.5)	7 (33.3)
けいれん	2 (5)	1 (4.8)
無呼吸発作	6 (15)	3 (14.3)
多呼吸	13 (32.5)	5 (23.8)
B. 消化器系		
下痢	0 (0)	1 (4.8)
嘔吐	6 (15)	4 (19.0)
哺乳不良	8 (20)	9 (42.9)
C. 自律神経系		
多汗	3 (7.5)	3 (14.3)
発熱	3 (7.5)	4 (19.0)
D. その他	2 (5)	1 (4.8)

最近では、塩酸パロキセチン水和物などのSSRIによる前述の新生児適応不全の症例が多く報告されるようになった。症状は、新生児薬物離脱症候群と同様の症状が見られている(表6)⁷⁾。それらの症例は、Finnegan scoreによる評価もなされており、8点以上を示す症例は60例中8例であった⁸⁾。

表6. SSRIによる新生児適応不全の症状

頻度の高い症状	頻度の低い症状
易刺激性	運動失調
不穏	腱反射亢進
神経過敏	ミオクローヌス
振せん	筋緊張亢進
筋緊張低下	継続する啼泣
筋硬直	睡眠障害
呼吸障害	けいれん
哺乳障害	

3. 副作用の診断基準

明確な診断基準はないが、新生児の母親が離脱症状を呈する薬物あるいは嗜好品を妊娠中に摂取し、児が出生後の鎮静あるいは正常な時期を経た後に中枢神経系、消化器系や自律神経系の症状を呈したものである。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

中枢神経障害、感染症、低血糖症や低カルシウム血症を含む代謝障害の鑑別が必要である。鑑別のために、頭部超音波検査は有用である。鑑別のために必要と考えられている検査を表7に示した。

表 7. 新生児薬物離脱症候群のための鑑別検査

-
1. 一般検査
 - 1) 末梢血検査、感染症（CRP 等）、肝機能（AST, ALT）
 - 2) 一般検尿
 2. 鑑別診断のための検査
 - 1) 血糖の変化
 - 2) 血清カルシウムとリン
 - 3) 血清電解質
 - 4) 血清総タンパクとアルブミン/グロブリン比
 - 5) 血清マグネシウム
 - 6) 血清カルシウム評価のための心電図 QTc 時間
 - 7) 感染症の診断のための細菌学的検査
 - 8) 尿中還元物質とアミノ酸分析
 - 9) 血液ガス検査
 - 10) 髄膜炎否定のための髄液検査
 - 11) 頭蓋骨レントゲン写真を含む頭部画像診断
 - 12) その他：心エコー等
 3. 麻薬性新生児離脱症候群と合併症のための特殊検査
 - 1) 麻薬や考えられる原因物質の血中・尿中検査
 - 2) B 型肝炎抗原を含む性感染症の血清学的検査
 - 3) 子宮内感染症のための臍帯血を含む血清 IgM の変動
 - 4) 脳波検査
-

5. 治療方法

非麻薬性の新生児薬物離脱症候群の治療は、チェックリストスコアの 8 点以上で考慮される。本邦ではジアゼパムとフェノバルビタールが主に使用される。ジアゼパムは 8 時間毎に 1~2mg が投与されるが、吸啜反射の減少や遅発性のけいれんが認められることがある。フェノバルビタールは 16mg/kg の初回投与で維持量として 2~8mg/kg/day が使用される。その他、クロルプロマジンも使用されている。

SSRI による新生児不適応症候群は対症的な治療が主であり、原因の SSRI などを直接新生児に投与した報告もあるが一般的ではない⁷⁾。

欧米での新生児薬物離脱症候群は、麻薬性薬物での発症が多い。英国およびアイルランドの最近の調査では、ヘロイン常用妊婦のメサドンの維持

療法中に生まれた新生児の薬物離脱症候群が多い。その離脱症候群診断に対して、Finnegan (52%) が最も多く使用され、Lipsitz (7%)、Liverpool (7%) および Rivers (6%) のスコアが使用されていた。その他、12%の施設は各自の施設で作成したスコアを、10%の施設は不明であった。治療の開始は、48%の施設において8点以上で行われており、22%の施設はそれ以下でも行っていた。治療は、オピオイドと多剤服用妊婦からの新生児薬物離脱症候群に対して硫酸モルヒネを第一選択として使用していた。最も一般的な投与量は4時間毎の40 μ g/kg投与であった。新生児薬物離脱症候群のけいれんに対してはフェノバルビタールが第一選択とされていた。初回負荷量は、55%の医師が15mg/kg、25%が20mg/kg、残りが10mg/kgであった⁹⁾。コクランのシステマテックレビューでは、モルヒネや dilute tincture of opium などのオピオイドが、フェノバルビタールやジアゼパムより効果において優れており、初期治療として使用されている。また、クロルプロマジンの使用は投与された児がけいれんを発症しやすいことにより推奨されていない^{10,11)}。

6. 典型症例概要

症例-1) てんかん母体より出生した新生児

母親は、てんかんとして診断され、抗てんかん薬としてカルバマゼピン200mgを1日2回内服していた。妊娠後、在胎21週5日切迫流産にて産科に入院した。切迫流産の治療としてウテメリンの投与を受けた。在胎37週0日より分娩進行した。分娩前の薬物血中濃度は、カルバマゼピン7.03mg/L、カルバマゼピン-10,11-エポキシド0.42mg/Lであった。在胎37週1日に回旋異常にて鉗子分娩となった。アプガースコア1分7点、5分9点であった。出生後、新生児薬物離脱症候群の発症観察のため、チェックリストスコア(表4)を経時的に記載した。出生後の経過は、生後20時間でスコアは6点になり、生後30時間で無呼吸発作が発症し11点になった。その後もスコアが13点まで上昇したのでフェノバルビタール16mg/kgの投与を行い、維持量として8mg/kg/dayを投与し、スコアは減少した。

症例-2) てんかん母体より出生した新生児

母親はカルバマゼピン 400mg/day、フェニトイン 290mg/day、フェノバルビタール 150mg/day 内服中の妊婦である。児は在胎 40 週 5 日、出生体重 3,792g で出生した。アプガースコアは、1 分 8 点、5 分 9 点であった。出生後、新生児薬物離脱症候群の発症観察のため、チェックリストスコア（表 4）を経時的に記載した。生後 24 時間で振せん、易刺激性、多呼吸、発汗が認められスコアは 6 点になった。その 1 時間後には不安興奮状態になり 9 点まで上昇した。児の血液・生化学検査を行い、血糖、血清電解質等に異常なく、頭部超音波検査にても異常は認められなかった。治療としてジアゼパム 1mg 静注した。その 9 時間後にはスコアは 1 点まで急速に低下し、生後 48 時間に一時的に 4 点になったが、以後多呼吸のみの 1 点で経過した（図 1）。

