

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、メサドンといったオピオイド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¹⁻³⁾。オピオイド系薬物ではその症状発現頻度が5割以上と高い。日本においては、オピオイド常用者の頻度が低くあまり問題にならないが⁴⁾、慢性疼痛などで使用されるオピオイド系薬剤などとともに、抗てんかん薬やベンゾジアゼピン系、バルビツール系薬剤、セロトニン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬など抗精神病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¹⁻⁴⁾。新生児薬物離脱症候群を発症する可能性の高いオピオイド系薬物を表1⁵⁾に、非オピオイド系の薬物を表2⁶⁾に示した。

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。多剤使用、喫煙やアルコールはその頻度を上げる¹⁾。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 スコア (表3)⁷⁾、Lipsitz スコア (表4)⁸⁾が国際的には知られているが、そのスコアを簡略化した 簡易型 Finnegan スコア (表5)⁹⁾、磯部スコア (表6)⁴⁾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 オピオイド系薬物

1 . オピオイド (麻薬性鎮痛薬)
モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、ペチジン、コデイン、ジヒドロコデイン、トラマドール、メサドン、タペンタドール
2 . 非麻薬性オピオイド (鎮痛薬等)
ブプレノルフィン、ペンタゾシン、エブタゾシン

表2 主な非オピオイド系薬物

1. 催眠・鎮静剤
 - 1) バルビツール系
セコバルビタールほか
 - 2) ベンゾジアゼピン系
トリアゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパムほか
 - 3) ベンゾジアゼピン受容体作動薬 ゾルピデム ゾピクロン エスゾピクロン
 - 4) その他 ラメルテオン スボレキサント
 2. 抗うつ薬、抗不安薬
 - 1) ベンゾジアゼピン系
アルプラゾラム、ブロマゼパム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、ロフラゼプ酸エチルほか
 - 2) SSRI, SNRI, NaSSA
パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、デュロキセチンほか
 - 3) 三環系・四環系抗うつ薬
クロミプラミン、アミトリプチリンほか
 - 4) その他
 3. 抗精神病薬
 - 1) 第一世代 クロルプロマジン、ハロペリドールほか
 - 2) 第二世代 リスペリドン、オランザピン、クエチアピンほか
 4. 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、ゾニサミドほか
 5. その他
テオフィリン、カフェイン、アルコール、喫煙（ニコチン）、メタンフェタミンほか
-

表3 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℃未満の発熱	1
38.3℃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7)より引用、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 4 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 8)より引用、翻訳

表 5 Finnegan 新生児離脱スコア (簡易版)

項目	評価	点数
啼泣	持続的もしくは激しい	2
振戦	安静時振戦(軽度・中等度・重度)	5
	体動時振戦(軽度・中等度・重度)	1
筋緊張	亢進	2
睡眠	1時間未満	3
	2, 3時間未満	1
鼻閉	あり	1
呼吸数	60/分以上	1
激しい吸綴	あり	1
哺乳低下	あり	2
嘔吐	逆流性もしくは噴水状	2
排便	軟便もしくは水様性	2

文献 9) から引用、翻訳

表6 臓器スコア

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	D. その他***	1
無呼吸発作	5		

文献4)より引用

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. 新生児薬物離脱症候群の概要

オピオイド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。妊婦が使用した薬物による出生児の症状は、薬物の直接症状と離脱症状の二つがあり、併せて新生児不適應症候群と称されている。本稿ではこれらを一括して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、出生によりその児へ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、あるいは傾眠等の直接症状を呈する状態から、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生じる。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。

日本小児科学会による平成30年度の全国主要新生児集中管理施設270施設への新生児薬物離脱症候群の調査では、101施設から回答が得られ（回収率37.4%）、新生児薬物離脱症候群は21施設より81症例の報告があった。

そのうち 63 例については詳細な報告が得られた。63 例で原因となった薬物等は全例が非オピオイド系薬剤であった。母親の 82.5%が多剤内服例であり、42.9%が 4 剤以上内服していた。母体のアルコール依存、乱用は胎児アルコール症候群を来すだけでなく、ベンゾジアゼピン系薬剤との交叉耐性により摂取アルコール量、薬剂量が増加し、児への薬物離脱症候群リスクが高まる可能性がある。本調査では 63 例中 3 例にアルコール乱用が確認されている一方で、19 例（30.2%）の症例で母のアルコール摂取歴が確認されていなかった。母のアルコール摂取歴の確認は、新生児薬物離脱症候群リスク管理を行う上で、薬剤の使用歴の確認と併せて行うべきである。

新生児に報告された症状頻度一覧を表 7 に示した。

新生児薬物離脱症候群に対する予防として、妊婦が非合法の薬物を使用したり、アルコールを多飲したりすることがないように、学童期からの教育等、社会的な取り組みが求められる。また、新生児薬物離脱症候群の原因となる薬物を妊婦に処方する医療機関が、出産後の母子のケアにあたる医療機関と連携し、情報を共有することが重要である。

新生児薬物離脱症候群の児の予後は、社会環境要因などの交絡因子の影響を取り除く事が困難であるため評価が困難であることから、これまでに十分な検討はなされていない。妊娠中の選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害薬使用は、薬理作用的機序から児の長期的予後に何らかの影響を生じる可能性が考えられたが、一時的な症状の他は、これまでに長期予後への明らかな悪影響は確認されていない¹⁰⁾。

表7 薬物離脱症候群症状頻度

症状	頻度 (%)	症状	頻度 (%)	症状	頻度 (%)
中枢神経症状		消化器症状		自律神経症状	
(1) 易刺激性	63.5	(1) 哺乳力不良	23.8	(1) 多呼吸	36.5
(2) 興奮時の振戦	28.6	(2) 嘔吐	22.2	(2) 多汗	3.2
(3) 安静時の振戦	14.3	(3) 下痢	0.0	(3) 発熱	4.8
(4) 不安興奮状態	17.5			(4) 徐脈	6.4
(5) 筋緊張増加	15.9				
(6) 筋緊張低下	15.9				
(7) 無呼吸発作	22.2				
(8) 痙攣	3.2				
(9) 傾眠	17.5				

平成30年新生児薬物離脱症候群全国調査より
 詳細報告された63例で認められた症状、重複あり

3. 新生児薬物離脱症状の診断基準

明確な診断基準はないが、新生児の母親が、妊娠中(特に妊娠第3三半期)に長期間服用している薬物や嗜好品があり、出生後に中枢神経系、消化器系、自律神経系の症状を呈し、他の原因を除外できるものを新生児薬物離脱症候群と診断する。

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。鑑別のために必要と考えられる検査を表8に示した。

表 8 新生児薬物離脱症候群を疑った際に考慮すべき検査

-
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. 鑑別診断の為の検査
 - 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) 血中アンモニア検査、尿中アミノ酸分析等、代謝異常の診断のための検査
 - 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、胸腹部レントゲン写真等
 3. 新生児薬物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、HIV 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 IgM の変動
 - 4) 脳波検査
-

5 . 治療方法

平成 30 年度新生児薬物離脱症候群全国調査によると、本邦では新生児薬物離脱症候群を呈する可能性がある児の管理の為に、磯部スコア (32%)、Finnegan スコア (15%) と Lipitz スコア (4%) がそれぞれ用いられていた。多くの施設で磯部スコア、あるいは Finnegan スコア 8 点以上で新生児薬物離脱症候群と診断されていた。

本邦で最もよく見られる非オピオイド系薬剤による新生児薬物離脱症候群の治療薬は、フェノバルビタールが主に使用されていた。フェノバルビタールは 16mg/kg の初回投与で薬物血中濃度のモニターをしながら維持量と

して 2~8mg/kg/day が使用される¹¹⁾。平成 30 年度全国調査では 2 例 (63 例中) の薬剤治療実施例報告があり、いずれもフェノバルビタールを使用していた。

本邦での報告は少ないものの、欧米ではオピオイド系薬剤による薬物離脱症候群が多く報告されており、治療としてモルヒネが使用されている。モルヒネとして 0.03~0.2mg/kg の投与量で 3-4 時間毎の投与を行う¹¹⁾。また、近年母児同室、母乳育児による非薬物療法の新生児薬物離脱症候群への予防効果が報告されている^{12、13)}。

6 . 典型症例概要

症例-1) てんかん妊婦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塩酸リトド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 0.42 mg/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、磯部スコア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、スコアは徐々に減少した。

症例 2) 全般性不安障害にて向精神薬の多剤内服妊婦より出生した新生児

母親 32 歳、経妊 3 回経産 0 回、うち人工妊娠中絶 1 回 (内服を中断し、精神状態のコントロールが不良であったため)。在胎 7 週相当で周産期センター初診。初診時の母体内服薬 (1 日内服量) は、パロキセチン塩酸塩 (40mg)、エスタロプラム (20mg)、セルトラリン (25mg)、リスペリドン (3mg)、ブ

ロマゼパム（6mg）、エチゾラム（1mg）、パルプロ酸ナトリウム（500mg）であった。

37週2日、3564g、アプガースコア1分8点、5分9点で出生した。出生後、新生児薬物離脱症候群の発症観察のため、磯部スコアを用いて経時的に観察した。出生後、傾眠と筋緊張の低下がみられ（スコア2点）、生後12時間で、それらに加え不安興奮状態、安静時の振戦がみられた（スコア7点）、生後24時間あたりで易刺激性とけいれんが見られ、スコアは12点となり、この時点でフェノバルビタール16mg/kgの投与を開始した。なお、哺乳力は非常に緩慢であったため経管栄養を要した。その後、スコアは徐々に減少し、日齢7にはフェノバルビタールは維持量の8mg/kgとした。傾眠傾向はその後も持続し、フェノバルビタールは日齢17まで投与した。