

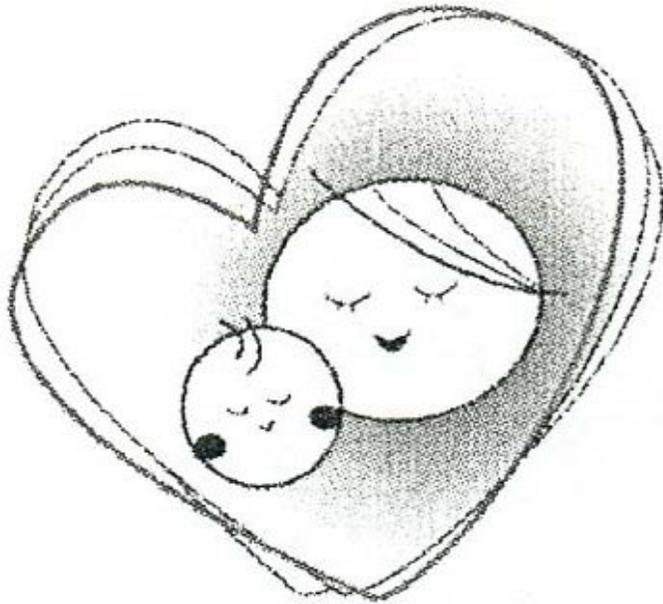
2011.7.21第247回 広島市臨床産婦人科医会研修会

①

新生児管理の最前線

産婦人科診療ガイドライン

産科編2011 より



神戸大学医学部附属病院
周産母子センター
横山 直樹

CQ801 出生直後の新生児呼吸循環管理・蘇生については？ 2

1. 「全出生時の約1%が本格的な蘇生手段を必要とする」ので、医師、助産師並びに看護師は新生児蘇生に関する知識・手技の習得に努める(A)
2. 生直後、直ちに、1)成熟児か？、2)呼吸・啼泣はあるか？、3)筋緊張は？の三点について評価する(A)
3. 上記2の三点が全て問題なければ、ルーチンケアを行う(B)
4. 上記2の三点のいずれかをみとめる場合、蘇生初期処置を行う(B)
5. 蘇生初期処置以降の蘇生は分娩室に張り紙等して適切に行う(C)
6. アプガースコア1分値と5分値を判定し記録する(B)
7. 臍帯動脈血ガス分析を行い記録する(C)
8. 蘇生終了後も新生児の体温保持に注意する(B)
9. 新生児の健康に不安がある場合、新生児医療に経験のある医師に相談する(B)

A: (実施すること等を)強く勧める
B: (実施すること等が)勧められる
C: (実施すること等が)考慮される

産婦人科診療ガイドライン 産科編2011^③

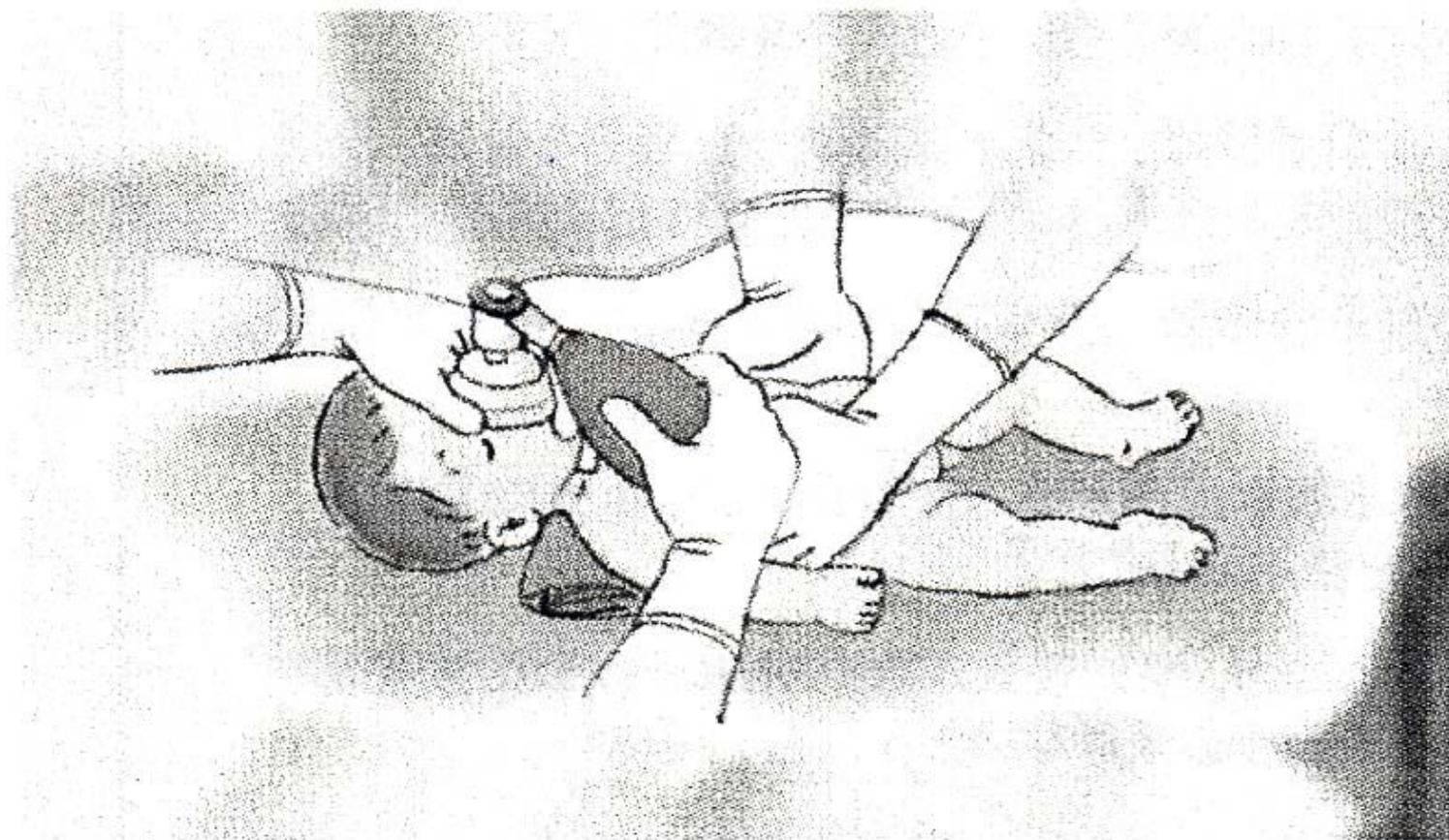
～新生児関連～



- CQ801 出生直後の新生児呼吸循環管理・蘇生については？
- CQ802 生後早期から退院までの新生児管理における注意点は？
- CQ803 36週未満早産児が退院する時、RSV(Respiratory Syncytial Virus) 感染症に関する情報提供は？

新生児蘇生法 (NCPR) ガイドライン 2010
に基づく
新生児蘇生法の実際

④



本日の内容

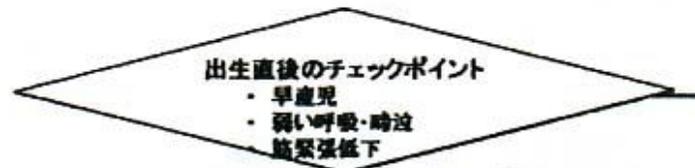
1. 新生児仮死後の脳障害の予防
⇒ 新生児蘇生法 NCPR 2010
2. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防
⇒ ビタミンK投与
3. 先天代謝異常症の早期発見
⇒ 新生児マススクリーニング
4. 先天性難聴の早期発見
⇒ 新生児聴覚スクリーニング
5. 早産児に対するRSV感染症の重症化の予防
⇒ パリビズマブ投与

出生

30秒

60秒

2010日本版



すべて認めない

ルーチンケア
(母親のそばで)

- 保温
- 気道開通
- 皮膚乾燥

更なる評価

経過時間	目標 SpO ₂
1分	90%
2分	70%
5分	90%
10分	90%

90%未満にならないように。

いずれかを認める

蘇生の初期処置
保温、体位保持、気道開通 (胎便除去を含む)
皮膚乾燥と刺激

自発呼吸なし
あるいは
心拍 100/分未満

自発呼吸あり
かつ
心拍 100/分以上

呼吸と心拍を確認
(SpO₂モニタの装着を検討)

人工呼吸 (*)
SpO₂モニタ

努力呼吸とチアノーゼの確認

なし

努力呼吸と中心性チアノーゼあり

SpO₂モニタ
CPAPまたは酸素投与を検討

60~100未満

100以上

心拍数確認

努力呼吸とチアノーゼの確認

なし

努力呼吸と中心性チアノーゼあり

人工呼吸を開始する

換気が適切か確認
気管挿管を検討

人工呼吸と胸骨圧迫 (1:3)(**)

60以上

60未満

心拍数確認

蘇生後のケア

- 努力呼吸のみ続く場合は原因検査とCPAPを検討
- 中心性チアノーゼのみ続く場合はチアノーゼ性心疾患を鑑別する

人工呼吸と胸骨圧迫に加えて以下の実施を検討する。

- アドレナリン
- 生理食塩水 (出血が疑われる場合)
- 原因検索

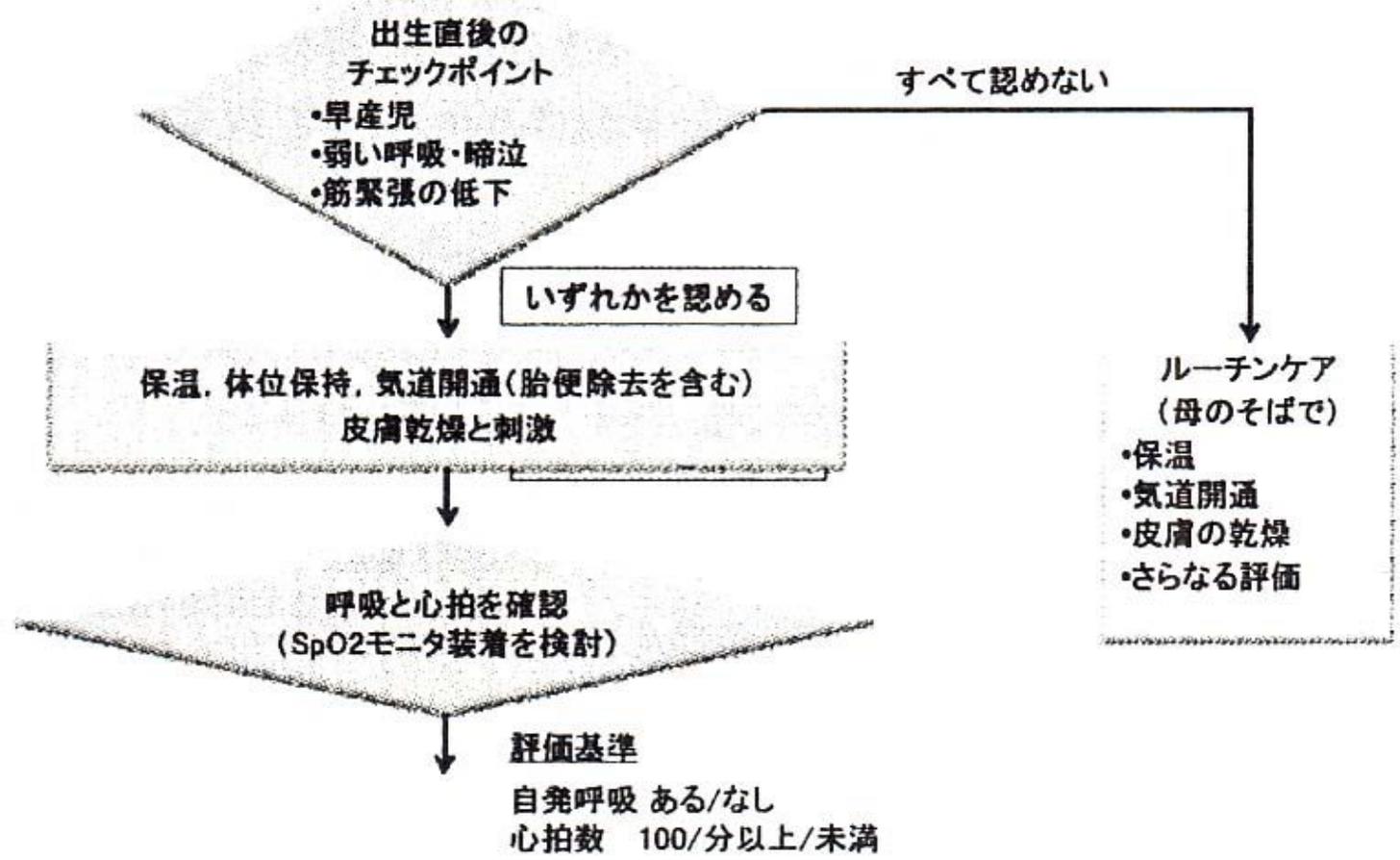
心拍 60/分以上に回復したら人工呼吸へ戻る(*)

(*)人工呼吸：新生児仮死では90%以上はバッグ・マスク換気だけで改善するので急いで挿管しなくてよい。
(**)人工呼吸と胸骨圧迫：1分間では人工呼吸30回と胸骨圧迫90回となる。

新生児蘇生のアルゴリズム

その1 : 出生直後の評価と対応(初期処置)

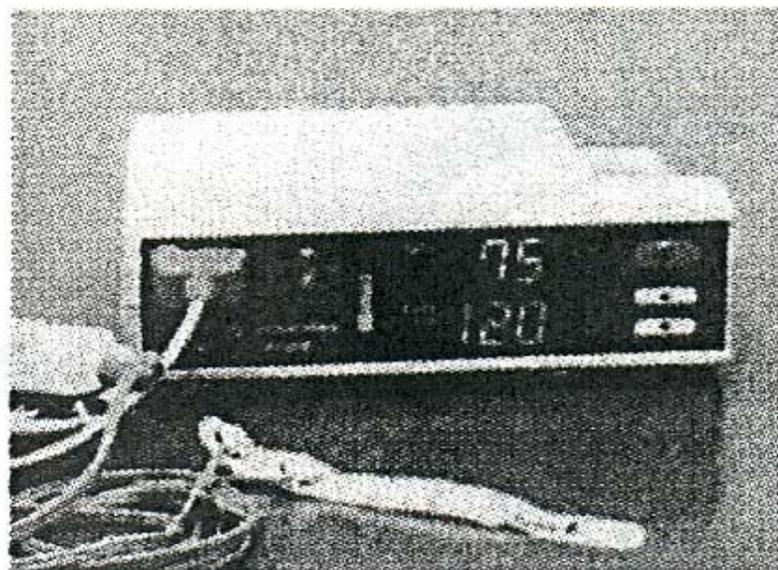
出生
30秒



②

パルスオキシメータによる酸素化の評価

- ▶ 出生から90秒で測定可能、心拍数もモニターできる
- ▶ プロブは右手首もしくは右手掌に装着（動脈管前の値を）



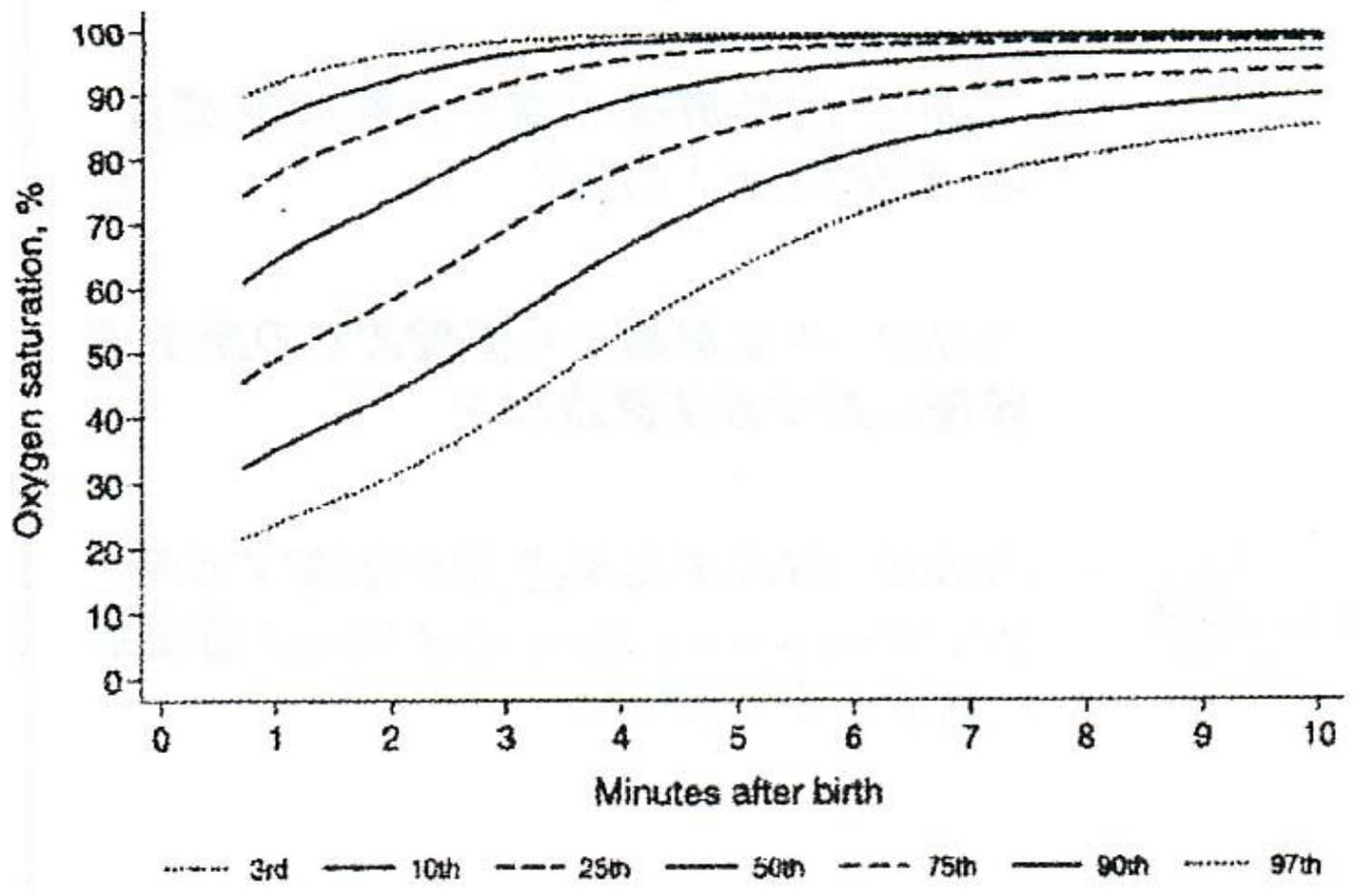
初期処置での要点

- ▶ 出生後の蘇生の必要となるリスクは出生前より予測されることが多い。あらかじめ器具と人手を準備
- ▶ 蘇生の初期処置は、羊水混濁があった場合も含め、保温、体位保持と気道開通(胎便除去を含む)、皮膚乾燥と刺激
- ▶ 在胎28週未満の新生児では分娩室の温度を最低でも26°Cにする
- ▶ 胎便による羊水混濁があった場合には、吸引に太めのチューブを使用すること
- ▶ 羊水混濁があり、児に活気がなくてもルーチンに気管挿管、気管吸引を行う必要はない

10

パルスオキシメータによる酸素化の評価

正常正期産児の生後10分間の動脈管前SpO2値のトレンド (N=187名)



初期処置後の評価

- ▶ 蘇生の初期処置を必要としたときは、30秒後に児の評価
- ▶ 臨床的評価:呼吸と心拍数の二つ
- ▶ 呼吸の評価は:自発呼吸のある/なし
- ▶ 心拍数の評価は:100回/分 以上/未満
- ▶ 皮膚色の観察は信頼性に乏しいので、パルスオキシメータの使用を推奨

パルスオキシメータによる酸素化の評価

- ▶ 生後10分までの酸素投与開始の基準となる動脈管前SpO₂値

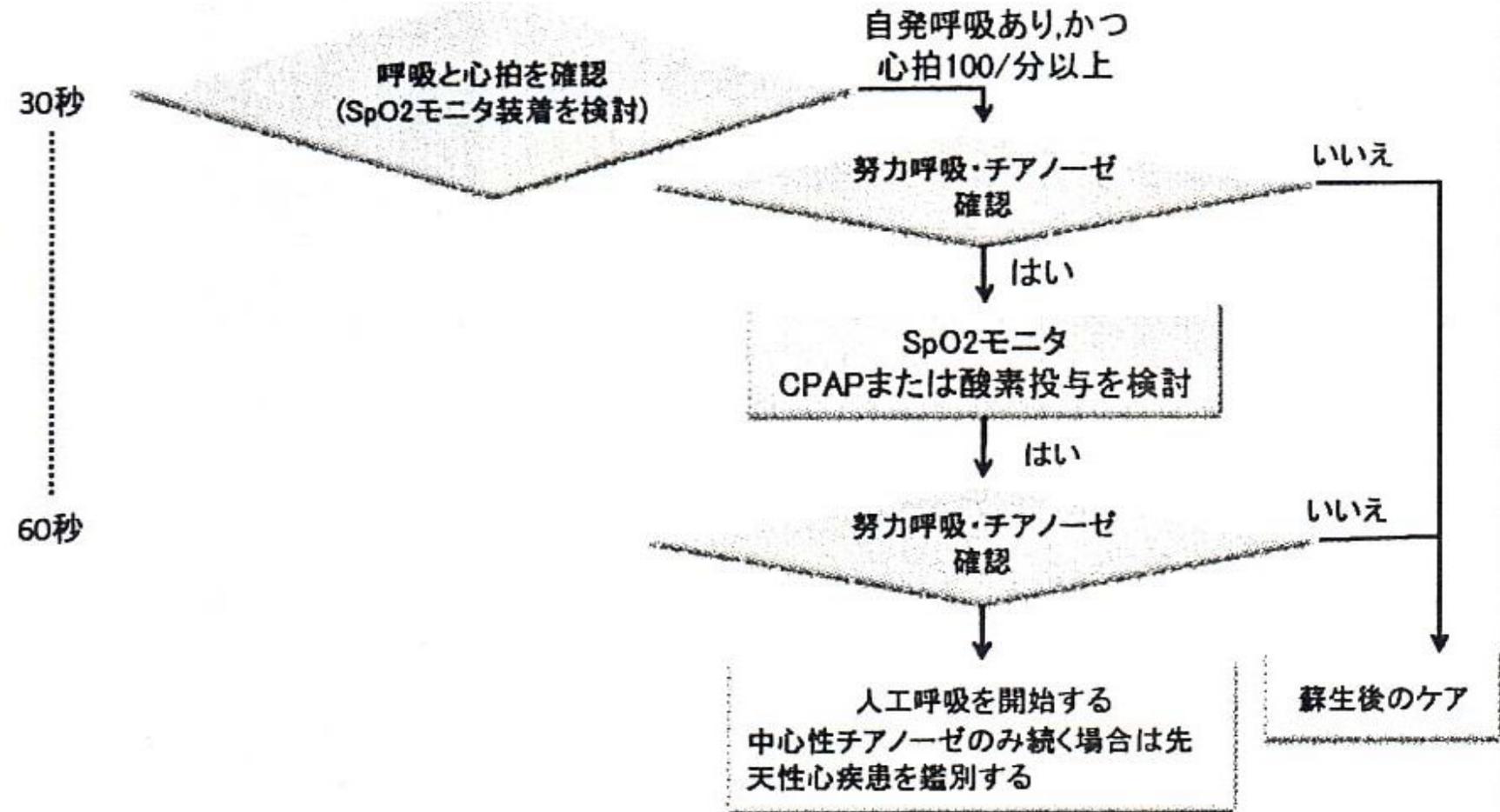
生後 1分	60%未満
生後 3分	70%未満
生後 5分	80%未満
生後10分	90%未満

- ▶ 生後時間別目標SpO₂値

生後 1分	60%～65%
生後 2分	65%～70%
生後 3分	70%～75%
生後 4分	75%～80%
生後 5分	80%～85%
生後10分	90%～95%

SpO₂ 95%以上では、速やかに酸素投与を漸減
2010 American Heart Association

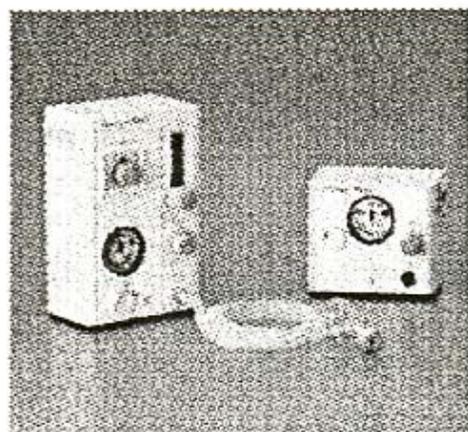
新生児蘇生のアルゴリズム その2：酸素投与



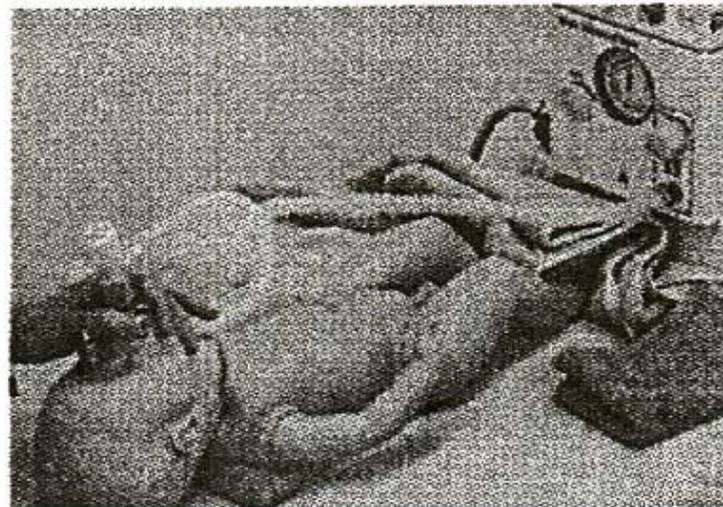
持続的気道陽圧 (CPAP) T-ピース蘇生器

14

- 酸素源に接続し、あらかじめ設定された最大吸気圧(PIP)と呼吸終末陽圧(PEEP)をかけることができる
- 流量膨張式バッグと似ているが、圧の調節が容易かつ安全



レサシフロー (アトムメディカル)



15

15

酸素投与のポイント1

- ▶ 酸素化の評価にはパルスオキシメータを右手に装着することを推奨
- ▶ 蘇生処置には、100%酸素投与ではなく空気を使用して開始する持続的気道陽圧 (CPAP) を推奨
- ▶ CPAP管理ができなければ、SpO₂を指標にして、フリーフロー酸素投与を行う。
Mask CPAP

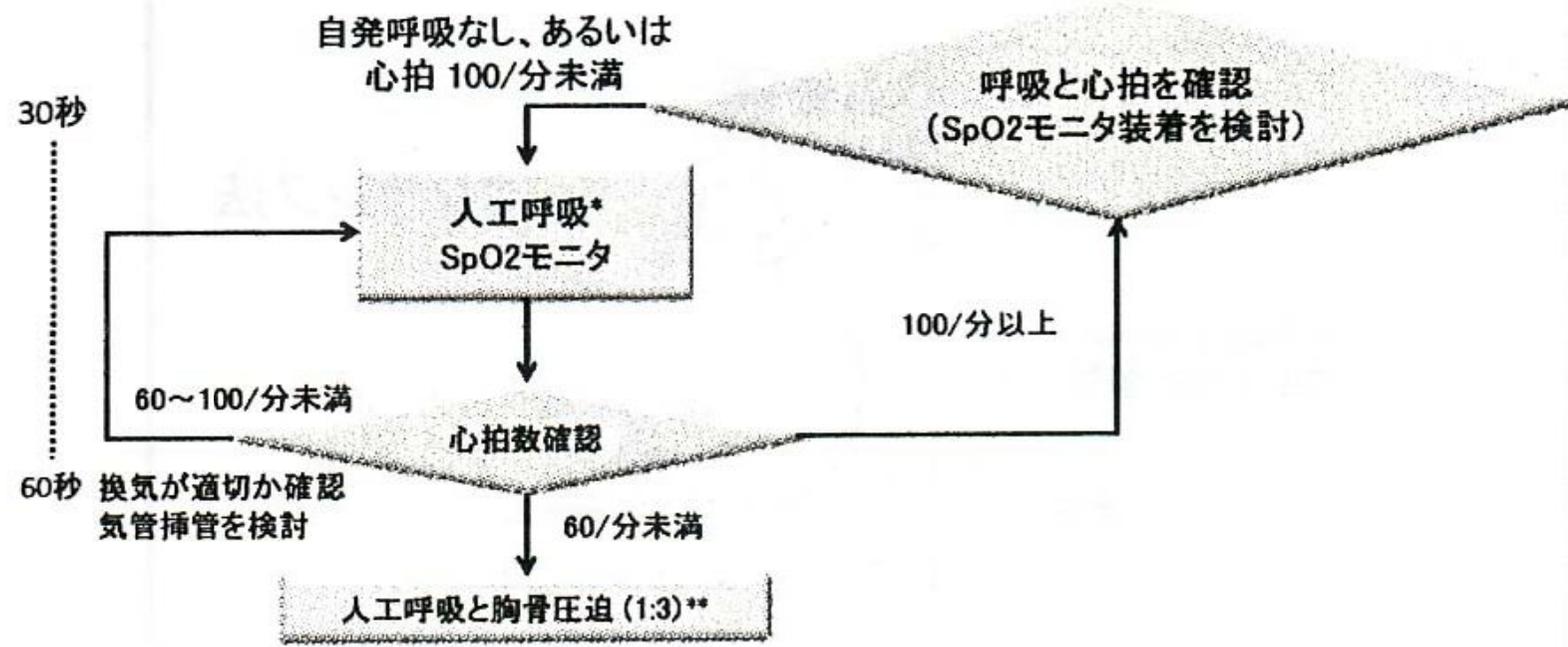
マノメータを見ながらCPAP圧を調整
5~6 cmH₂Oを目標
8 cmH₂Oを超えない



最初は空気で始める

新生児蘇生のアルゴリズム その3:人工呼吸

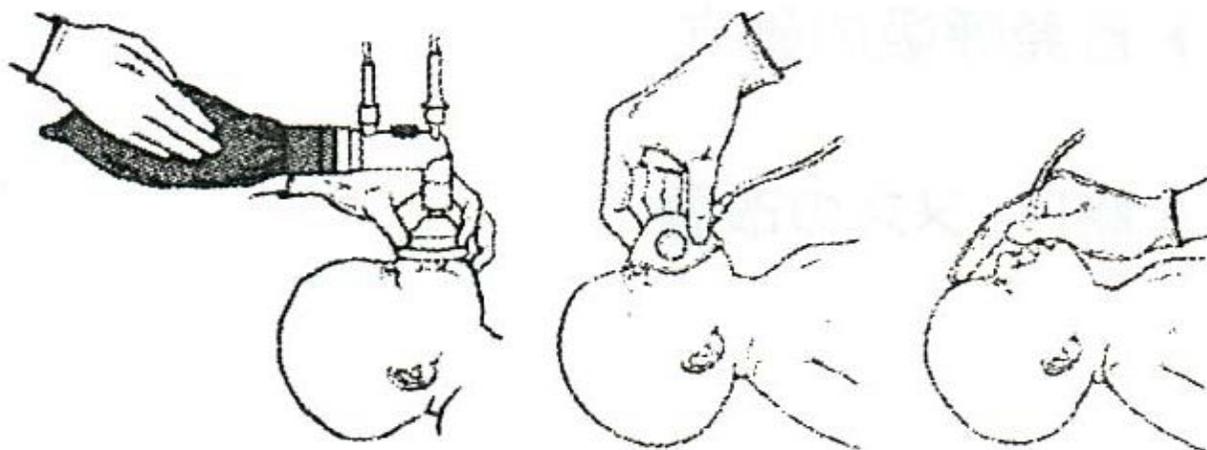
10
16



人工呼吸*: 新生児仮死では90%以上はバッグ・マスク換気だけで改善するので、急いで挿管しなくてもよい
人工呼吸と胸骨圧迫**: 1分間では人工呼吸30回と胸骨圧迫90回となる

酸素投与のポイント2

- ▶ 酸素ブレンダー、パルスオキシメータの使用が望ましい
特に早産児(在胎32週未満)では、30~40%の酸素よりスタート
(蘇生後のケアではSpO₂ 90~95%)
- ▶ フリーフローの酸素流量は新生児では5L/分ぐらいが望ましい
- ▶ 酸素投与の方法(フリーフローによる)



人工呼吸(陽圧換気)の適応

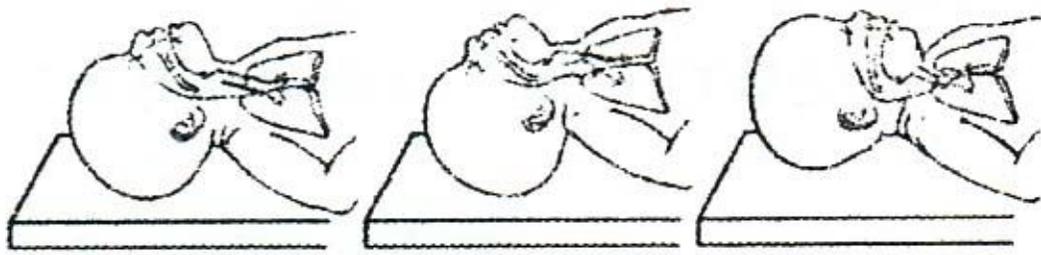
1. 蘇生の「最初のステップ」を30秒間実行した後も自発呼吸がない、あるいは心拍数が100回/分未満
 2. CPAP、またはフリーフローによる酸素投与でも努力呼吸・チアノーゼが持続する
- ⇒ 上記のいずれかを認めたら、
バッグ・マスク換気

19

19

人工呼吸のポイント1

▶ 姿勢



O x x

▶ マスク



x x O

呼吸補助器具(バッグ)

・流量膨張式バッグ

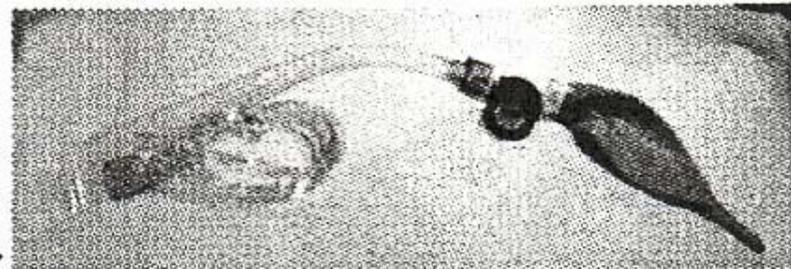
- 高濃度酸素や決まった濃度の酸素が投与できる
- 吸気圧と肺のコンプライアンス(硬さ)を、手で感じる事ができる
- 圧縮空気・酸素が必要
- マスクを顔にきちっと当てる必要がある
- 過剰な圧がかかる可能性あり(圧マンメータを付けるのが安全)
- 操作に熟練を要する



MPI

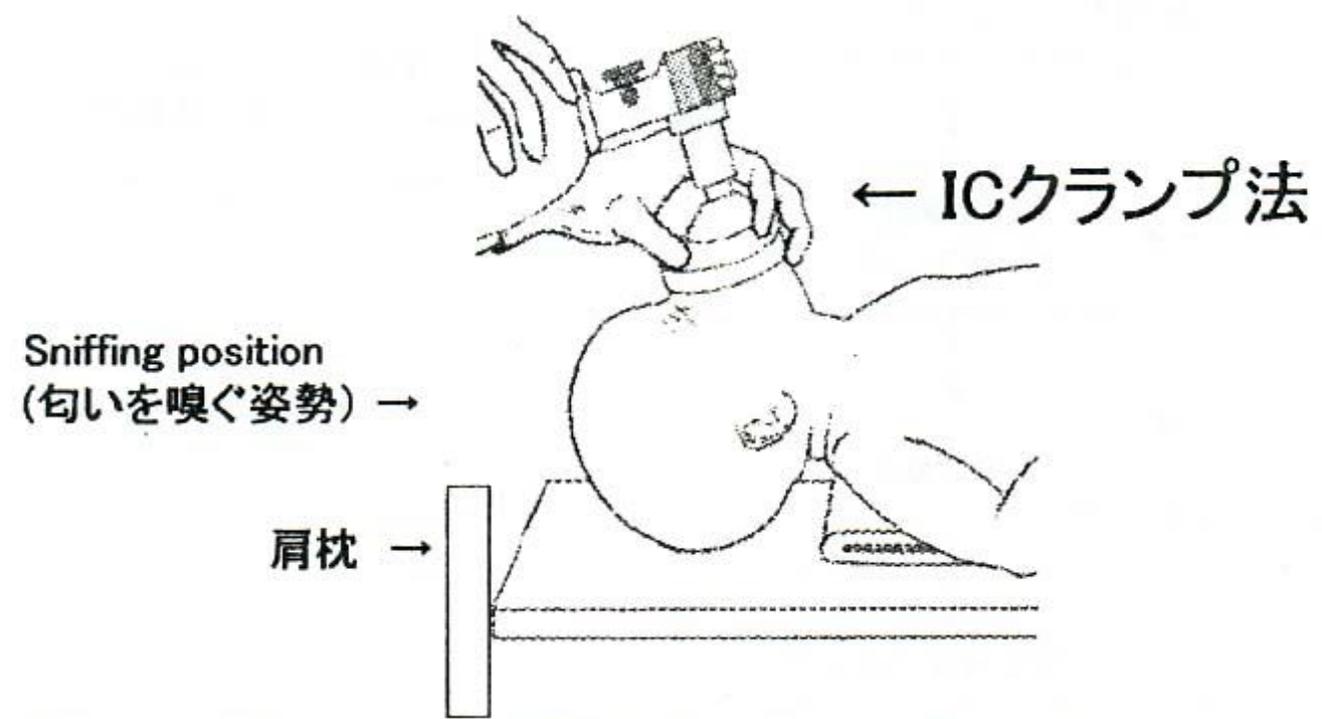


アトムメディカル



人工呼吸のポイント2

▶ バッグ



▶ 回数 40回～60回/分(人工呼吸だけ行うとき)

人工呼吸を始めるときの注意点

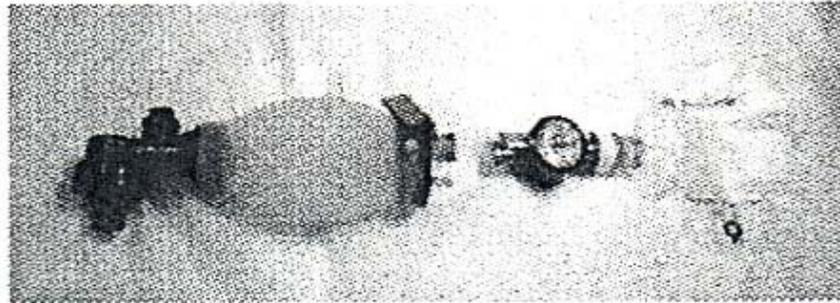
22

1. 正期産児や正期産児に近い児では、最初の人工呼吸は100%酸素を使用するのではなく、空気を使用すべきである
2. 在胎32週未満の早産児では、酸素と空気の混合ガス(30~40% O₂)を、SpO₂を指標にして使用する
3. 酸素濃度の調節のための酸素ブレンダーも必要となる
4. 正期産児においては、出生直後は30~40 cmH₂Oぐらいの高い吸気圧が必要とされる

呼吸補助器具(バッグ)

• 自己膨張式バッグ

- 圧縮空気・酸素なしでも膨らむ
(配管・ポンベなしでも陽圧換気が可能)
- 新生児にはpressure-release valveが必要 (<30~40 cmH₂O)
- フリーフローの酸素投与ができない(特殊なリザーバを要する)
- 高濃度酸素投与にはリザーバが必要(リザーバなしでは40%以下)
- PEEPはかけれない



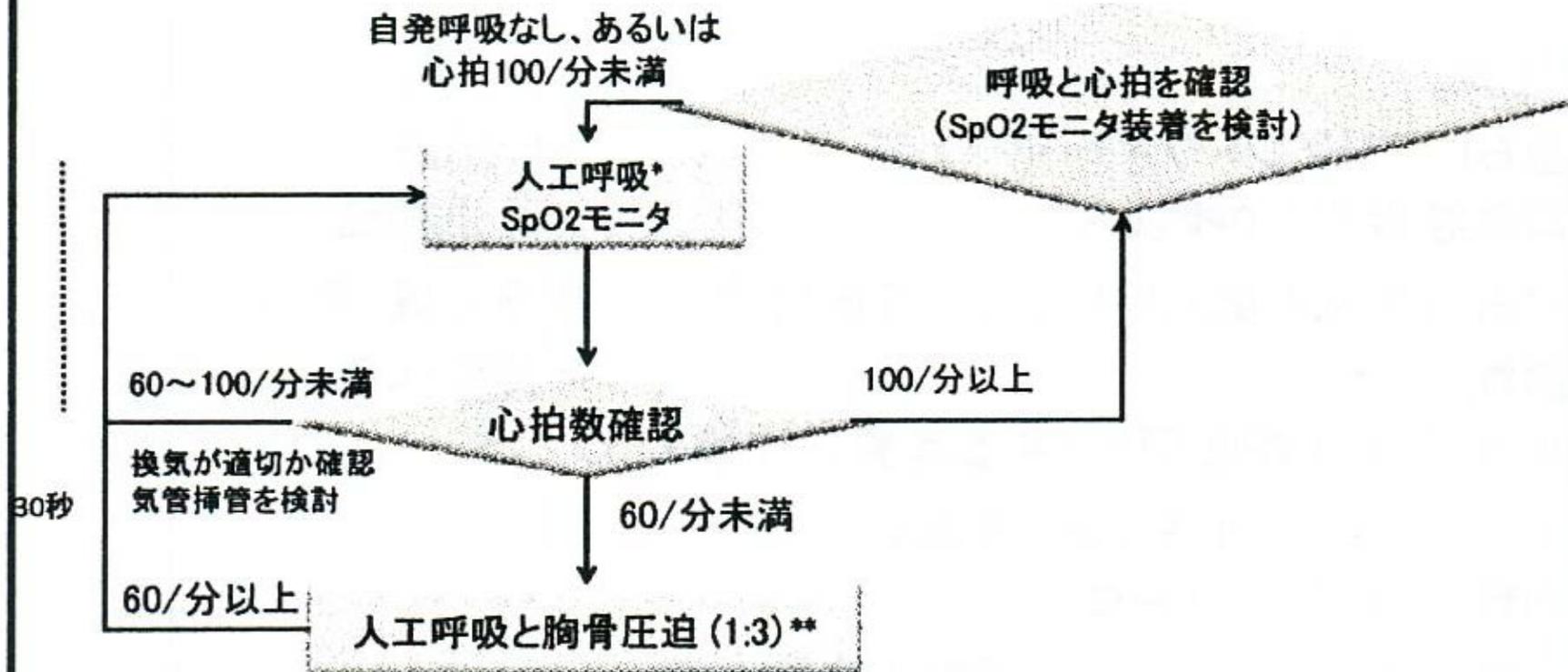
換気の効果判定

- ▶ 心拍数の増加 (≥ 100 /分)
- ▶ 皮膚色、SpO₂の改善
- ▶ 自発呼吸の確立
- ▶ 筋トーマスの改善

新生児蘇生のアルゴリズム

その3: 人工呼吸+胸骨圧迫

25



人工呼吸*: 新生児仮死では90%以上はバッグ・マスク換気だけで改善するので、急いで挿管しなくてもよい
人工呼吸と胸骨圧迫**: 1分間では人工呼吸30回と胸骨圧迫90回となる

胸骨圧迫と人工呼吸

方法:

胸骨圧迫 3回 + 人工呼吸1回を1サイクル

「いち」、「に」、「さん」、「バッグ」を1サイクル2秒間で

1分間に30サイクル(1分間に90回の圧迫と30回の換気)

※ 胸骨圧迫と換気を開始して30秒後に、一度止めて心拍を
チェックする

⇒ 心拍 \geq 60/分となれば、胸骨圧迫を止めて人工呼吸のみに



27

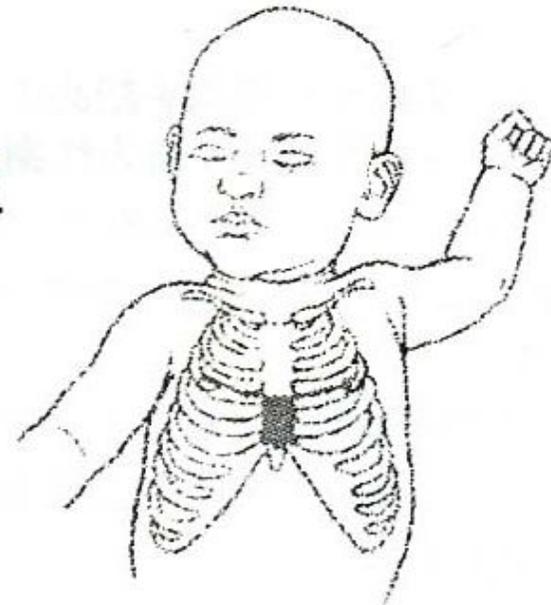
胸骨圧迫のポイント1

▶ 適応:

30秒間効果的な人工呼吸をしても、
心拍数が60/分以上にならないとき

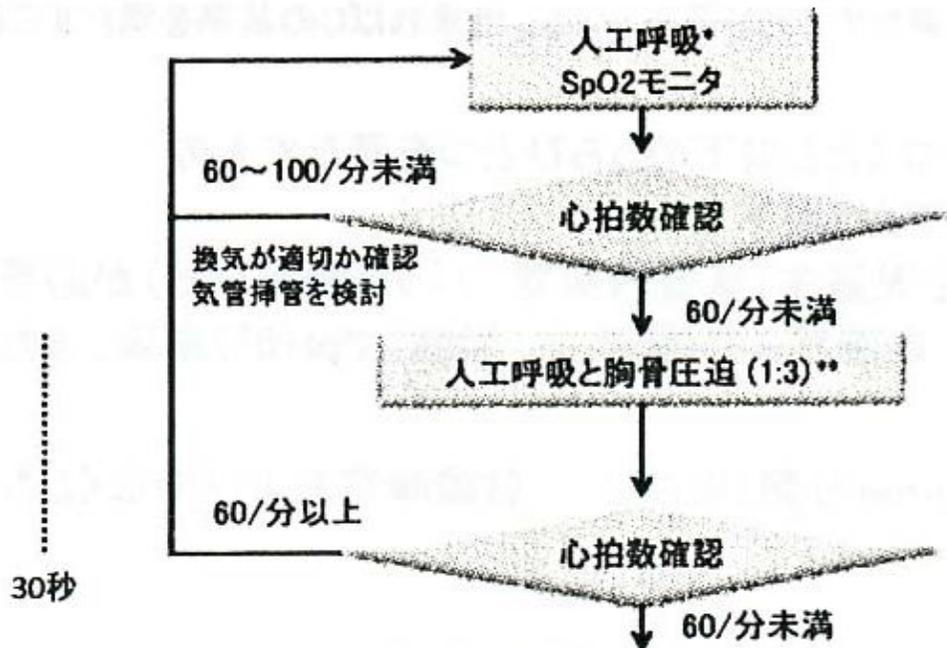
▶ 場所:

胸骨の下1/3の部分を押迫



新生児蘇生のアルゴリズム その4:薬物投与

208



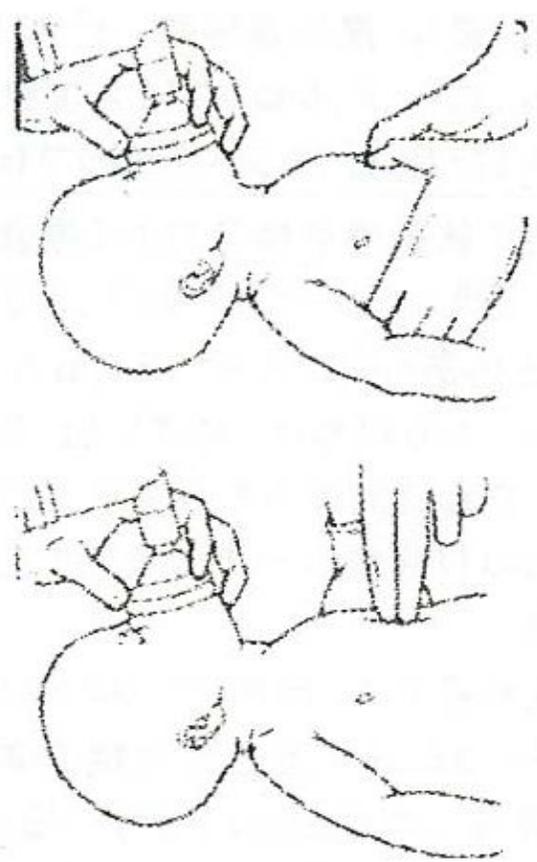
人工呼吸と胸骨圧迫に加えて

- アドレナリン投与
- 生理食塩液(出血が疑われる場合)
- 原因検索

心拍60/分に回復したら人工呼吸へ戻る

胸骨圧迫のポイント2

- ▶ 手技
 - ▶ 胸郭包み込み両拇指圧迫法 (両拇指法)
 - ▶ 循環補助にはより効果的
 - ▶ 術者の疲労が少ない
 - ▶ 二本指圧迫法 (二本指法)
 - ▶ ひとりで蘇生を行うとき
 - ▶ 臍静脈ルートを使用するとき
- ※ 胸壁の厚さの1/3がへこむ強さで



薬物投与

30

▶ アドレナリン

▶ 投与経路の第一選択は経静脈投与

▶ 臍静脈でも可

▶ 原液(x1,000) 1mlを生理食塩水などで10倍希釈して投与

0.01 mg/kg ~ 0.03 mg/kg (0.1 ml/kg ~ 0.3 ml/kg

i.v.)

▶ 気管内投与では、高容量のアドレナリン 0.05 mg/kg ~ 0.1 mg/kg (10倍希釈して0.5 ml/kg~1.0 ml/kg) を必要とする

▶ 循環血液増量剤

▶ 失血が疑われる場合には、生理食塩水10 ml/kg を5 ~ 10分かけて臍静脈から投与

蘇生後の管理

31

▶ 体温管理

- ▶ 高体温の母親から生まれた新生児は、新生児期の呼吸障害、けいれん、脳性麻痺をきたす率が高く、死亡率も高い
- ▶ 医原性の高体温は避けるべきである

▶ 低体温療法

- ▶ 脳障害を起こす可能性の高い正期産児に対して脳低温療法(33.5°C~34.5°C)を生後6時間以内に開始すると、死亡率と神経学的後遺症を有意に減らすことが示された
- ▶ 正期産もしくは正期産に近い児で、中等症から重症の低酸素性虚血性脳症が疑われる児では脳低温療法が考慮されるべき

児娩出時に啼泣がみられなければ...

出生後、

直ちにラジアントウオーマ-上に

←保温

口鼻腔吸引(10秒以内)

←気道開通

皮膚の羊水を拭きとり、足底・背部刺激

←皮膚乾燥・刺激

肩枕

←体位保持

30秒 人工呼吸開始(高濃度酸素は控える)

パルスオキシメータ装着

60秒 アプガー1分値

60秒 心音<60 ⇒人工呼吸+胸骨圧迫

90秒- 人工呼吸+胸骨圧迫にても心音<60

⇒臍静脈(気管内)よりアドレナリン投与

低体温療法

33

▶ **適応基準** (以下のAとBを満たすことが適応となる。出来ればCの基準を満たすことが望ましい)

A: 在胎36週以上で出生し、少なくとも以下のうちひとつを満たすもの

- 生後10分のアプガースコアが5以下
- 10分以上の持続的な新生児蘇生(気管内挿管, バッグ換気など)が必要
- 生後60分以内に計測した血液ガスで(臍帯血, 動脈)でpHが7未満。または Base deficit ≥ 16 mmol/l

B: 中等症から重症の脳症(Sarnat分類2度以上)、意識障害および少なくとも以下のうちひとつを認めるもの

- 筋緊張低下
- 人形目の目反射もしくは瞳孔反射異常を含む異常反射
- 吸啜の低下もしくは消失
- 臨床的けいれん

C: 少なくとも30分間のaEEGの記録で、基礎律動の中等度以上の異常、もしくはけいれんを認めるもの

CQ802 生後早期から退院までの新生児 管理における注意点は？

34

1. 結膜炎を予防するため、生後早期に点眼薬を使用(B)
2. 生後早期から退院まで先天異常の発見に努める(B)
3. 四肢の麻痺、頭血腫の有無を確認(A)
4. 体温、体重、呼吸状態、哺乳状況、活動性、皮膚色を定期的に観察(B)
5. 何となく元気がない、皮膚色が悪い、多呼吸などで新生児異常が発見されることが多い(B)
6. 上記4のいずれかに異常を認める場合、感染症、低血糖、先天性心疾患、消化器疾患、溶血性疾患、先天代謝異常等を疑う。」(B)
7. 新生児・乳児へのビタミンK投与に関しては、適切に対処する(B)
8. インフォームドコンセント後、新生児マススクリーニングと聴覚スクリーニング検査を行う(C)
9. 生後3日以内の新生児退院は、黄疸、脱水等による再入院率が高い(C)
10. 必要に応じて地域保健師や児童相談所に連絡(C)
11. 母乳育児を支援(C)
12. 乳児用調製粉乳を使用する場合は、安全な調乳、保存、取扱いに努める(B)

A:(実施すること等を)強く勧める
B:(実施すること等が)勧められる
C:(実施すること等が)考慮される

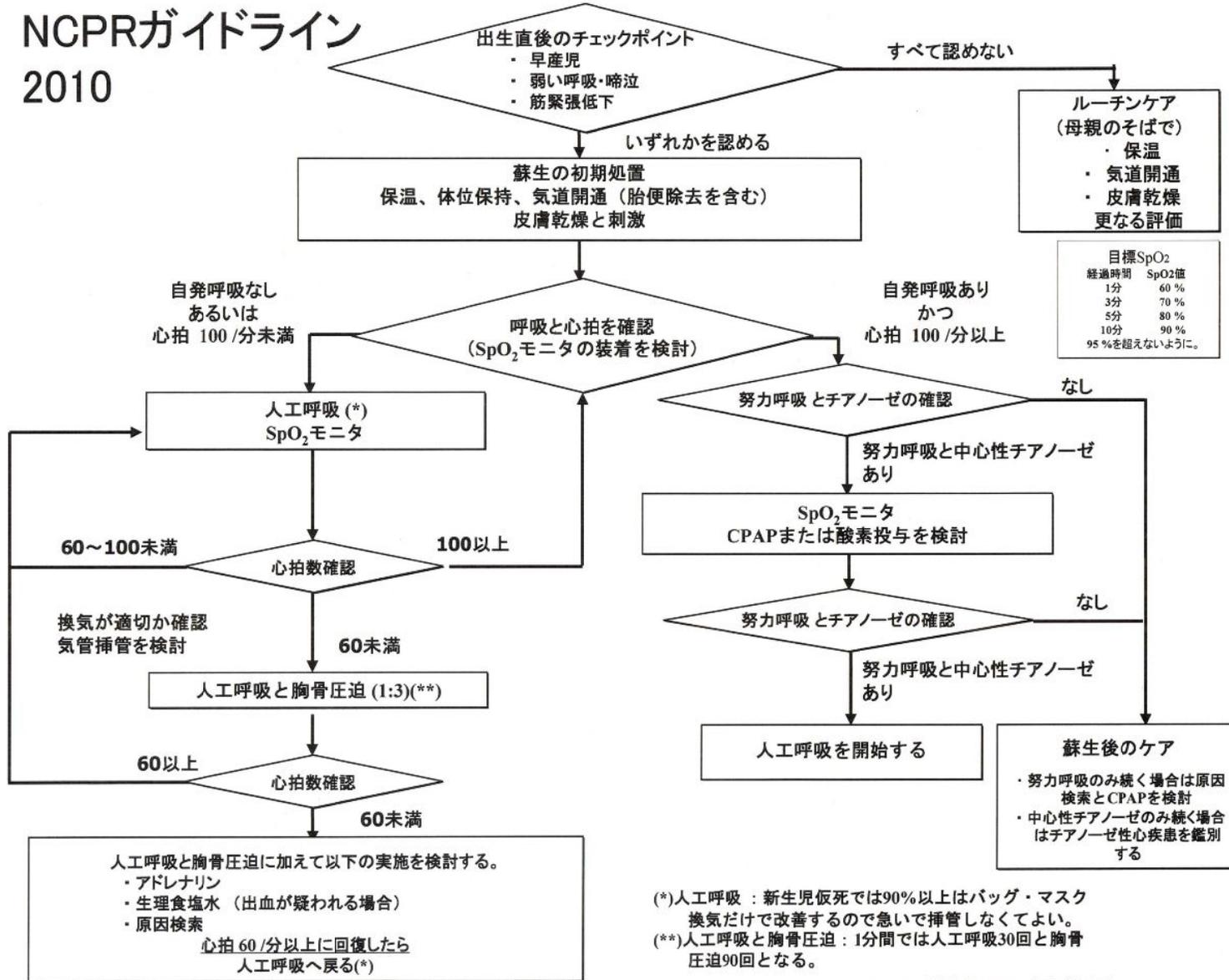
35/

NCPRガイドライン 2010

出生

30秒

60秒



(*)人工呼吸：新生児仮死では90%以上はバッグ・マスク換気だけで改善するので急いで挿管しなくてよい。
 (**)人工呼吸と胸骨圧迫：1分間では人工呼吸30回と胸骨圧迫90回となる。

表1 乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策

36

本文は、成熟新生児を対象とした場合の予防対策を示すものである。

- 1) 出生後:数回の哺乳により、その確立したことを確かめてビタミンK₂シロップ 1ml(2mg)を滅菌水10mlの薄めて、経口的に1回与える。
- 2) 生後1週間(産科退院時):ビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を前回と同様に与える。但し、K₂シロップは人工栄養の場合は、ミルクに混ぜて与えてもよい。
- 3) 生後1か月:ビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を経口的に与える。

- * 低出生体重児や疾患のある場合は、別に考える。
- * ヘパプラスチン・テストなどによりビタミンK欠乏症の有無をスクリーニングして、欠乏のある児にのみ、与える方法もある。
- * ビタミンKの剤形は、必ずしもビタミンK₂シロップに限定するものではない。また、非経口的投与を否定するものでもない。
- * 上記の投与方法は一つのモデルであって、他のスケジュールによるものもあり得る。
- * 母乳栄養では、母親がビタミンKの豊富な食事をとることが奨められる。
- * 乳児ビタミンK欠乏性出血症の本態は多様であって、ビタミンKの補給だけでは完全に防ぐことのできない場合もある。
- * 上記の方法で新生児メレナに対する予防効果も期待されるが、さらに有効な方法について今後の検討が必要である。

37

表2 ビタミンK製剤の予防投与方法別にみた乳児ビタミンK欠乏性出血症の罹患頻度¹⁰⁾

ビタミンK投与方法	筋注	経口投与					非投与
		1回 (1~2mg)	3回 (各1mg)	3回 (各2mg)	毎日* (各25 μ g)	週1回* (各1mg)	
対象乳児数 ($\times 10^3$ 人)	325	140	1400	3200	439	396	139
罹患頻度 (出生10万対)	0	1.42	1.29	0.44	0	0	10

* 少なくとも3か月間

(症例1) 在胎37週6日、出生体重2.734gの男児。母体は、精神発達遅滞、低栄養状態があった。妊娠37週5日に、母体が脳梗塞を発症し、胎児仮死徴候を認めたため、全身麻酔下に緊急帝王切開で出生した。生後4時間から臍カテーテル留置部からの持続性出血を認め、圧迫や結紮では完全に止血できず、焼灼術を要した。凝固機能検査所見の異常、Protein Induced by Vitamin K Absence (PIVKA)-IIの上昇を認めた。VK製剤の経静脈投与にて症状・凝固検査所見ともに速やかに改善し、VK欠乏性出血症と診断した。(症例2) 在胎38週5日、出生体重3.348gの男児。生後12時間頃より落陽現象、痙攣、無呼吸を認め、当院に新生児搬送となった。頭部CT検査で脳室内出血を認め、凝固機能検査所見の異常、PIVKA-IIの上昇からVK欠乏性出血症と診断した。VK製剤の経静脈投与で凝固検査所見は速やかに改善した。しかし、その後出血後水頭症へ進行し、脳室-腹腔シャント術を要した。

生後26時間
(入院時)



脳室内出血(+)
脳室拡大(+)

日齢15
(リザーバー留置時)



水頭症(+)

日齢42
(脳室-腹腔シャント留置時)



水頭症進行(+)

38

図 症例2の頭部CT所見の経時的変化

表3. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の改訂ガイドライン

39

I. 合併症をもたない正期産新生児への予防投与

わが国で推奨されている3回投与は以下のとおりである。

- ①第1回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミンKシロップ1ml(2mg)を経口的に1回投与する。なお、ビタミンKシロップは高浸透性のため、減糖水で10倍に薄めて投与するのむひとつの方法である。
- ②第2回目：生後1週または産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミンKシロップを前回と同様に投与する。
- ③第3回目：1か月健診時にビタミンKシロップを前回と同様に投与する。

④留意点等

- (1)1か月健診の時点で人工栄養が主体(おむね半分以上)の場合には、それ以降のビタミンKシロップの投与を中止してよい。
- (2)前文で述べたように、出生時、生後1週間(産科退院時)および1か月健診時の3回投与では、我が国およびEU諸国の調査で乳児ビタミンK欠乏性出血症の報告がある。このような症例の発生を予防するため、出生後3か月までビタミンKシロップを週1回投与する方法もある。
- (3)ビタミンKを豊富に含有する食品(納豆、緑葉野菜など)を摂取すると乳汁中のビタミンK含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。母親へビタミンK製剤を投与する方法も選択肢のひとつであるが、現時点では推奨するに十分な根拠はない。
- (4)助産師の判断のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミンKシロップの予防投与が遵守されなければならない。

II. 早産児および合併症をもつ正期産新生児への予防投与

- ①全身状態が比較的良好で経口投与が可能な場合は、合併症をもたない正期産新生児への投与方法に準じて行う。ただし、投与量は体重に応じて減量する。
- ②呼吸障害などにより内服が難しい新生児には、ビタミンK注射用製剤(シチン含有製剤)0.5~1.0mg(超低出生体重児は0.3mg)を経路に静注する。その後の追加投与のやり方はそれぞれの新生児の状態に応じて個別に判断する。
- ③全身状態が良好でも、母親が妊娠中にビタミンK拮抗作用のある薬剤を服用していた場合、あるいはcelliac spruceなどの食取障害を有する場合は、出生後すぐにビタミンK注射用製剤0.5~1.0mgを静注することが望ましい。
- ④上記②の状態(母親がワルファリンを服用中の場合を除く)においては、妊娠36~38週以降の母親に1日15~20mg(分3または分3)のビタミンK製剤を毎日産後日まで経口投与し、出生後に新生児のビタミンK動態を評価する方法でも構わない。なお、母体へのビタミンK投与は少なくとも1週間以上の投与が可能な状況であることを考慮する。

(注記)長期にわたる経静脈栄養管理下にある場合には、経経路中に経時的にビタミンKの補充を行うことが望ましい。

III. 治療的投与

- ①ビタミンK欠乏性出血症の疑いがあれば経腸経腸管の栄養を採取後、検査結果を待つことなく、ビタミンK製剤(シチン含有製剤)0.5~1mgを経路に静注する。もし血液凝固ができない場合には経注が可能なビタミンK製剤を皮下注する(経注はできるだけ避ける)。
- ②最重症例ならびに超低出生体重児では、新鮮凍結赤血球10~15ml/kgあるいは凍干赤血球(凍結赤血球)50~100単位/kg(凍干赤血球量として)の静注の投与を考慮する。

厚生省心身障害研究、新生児管理における諸問題の総合的研究、研究部による「乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策」の発表(1989年)以降に得られた国内外の資料をもとにガイドラインを改訂した。

74

40

表3 1998年以降の本邦における出生直後（日齢0）発症のビタミンK欠乏性出血症の報告例

報告者	発表年	産胎週数	出生体重 (g)	性別	出血部位	栄養法	VK投与
白橋ら ³⁾	2002	36	3200	男	皮下、消化管	授乳開始前	未
細野ら ⁷⁾	2008	41	3210	男	頭蓋内	授乳開始前	未
自験例	2009	37	2734	男	臍	授乳開始前	未
自験例	2009	38	3248	男	頭蓋内	授乳開始前	未

日本小児科学会雑誌 113巻10号 1576~1581 (2009年)

出生直後に発症したビタミンK欠乏性出血症の成熟新生児の2例

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野¹⁾、同 外科系講座脳神経外科学分野²⁾、上田病院小児科³⁾

森川 悟 ¹⁾	森岡 一朗 ¹⁾	橋村 裕也 ¹⁾	三輪 明弘 ¹⁾
榎本 真宏 ¹⁾	柴田 暁男 ¹⁾	上田 達郎 ²⁾	相原 英夫 ³⁾
	横山 直樹 ¹⁾	松尾 雅文 ¹⁾	

合併症を持たない正期産新生児への ビタミンK予防投与

42

- ☆ビタミンK2シロップを2mg(1ml)、3回経口投与
- 第一回目: 出生後、数回の哺乳確立を確認後
 - 第二回目: 産科退院時または生後1週
 - 第三回目: 1ヶ月健診時

留意点

- 生後1ヶ月以降の乳児ビタミンK欠乏性出血症の報告もあるため、生後3ヶ月まで週一回投与する方法も勧められる
- 母乳育児中の母親には、ビタミンKを豊富に含有する食品(納豆、緑葉野菜など)を積極的に接種するように勧める

表4 ビタミンK阻害作用のある薬剤

抗凝血薬

ワルファリン	warfarin
--------	----------

抗てんかん薬

カルマバゼピン	carbamazepine
---------	---------------

フェニトイン	phenytoin
--------	-----------

フェノバルビタール	phenobarbital
-----------	---------------

プリミドン	primidone
-------	-----------

抗結核薬

リファンピシン	rifampicin
---------	------------

イソニアジド	isoniazid
--------	-----------



タンデムマススクリーニングの対象疾患

	タンデムマスの対象疾患	発症時期	主な臨床症状	適切性
有機酸 代謝異常症	1) プロピオン酸血症	生後1週	アシドーシス、発熱、嘔吐	○
	2) ブロムイオン酸血症	生後1週	アシドーシス、発熱、嘔吐	○
	3) 3-オキソブチラート欠損症	生後1週	アシドーシス、発熱	○
	4) イソ吉草酸血症	生後1週	アシドーシス、発熱	○
	5) ミチルアロニルグリシン尿症	生後1週	発熱、嘔吐、下痢、脱水、低血糖	○
	6) HMG血症	生後1週	下痢、嘔吐、低血糖	○
	7) マルチプレカルニチン欠損症	生後1週	嘔吐、発熱、アシドーシス	○
	8) グルタル酸血症1型	生後1週	アシトーシ、発熱、嘔吐	○
脂肪酸 代謝異常症	9) MCAD欠損症	生後1週	下痢、嘔吐、SIDS	○
	10) VLCAD欠損症	生後1週	低血糖、肝臓病、心臓病	○
	11) TFP (LCHAD)欠損症	生後1週	下痢、嘔吐、SIDS	○
	12) CPT1欠損症	生後1週	下痢、嘔吐、肝臓病	○
	13) CPT2欠損症	生後1週	下痢、嘔吐、低血糖、肝臓病	○
	14) TRANS欠損症	生後1週	下痢、嘔吐、SIDS	○
	15) 全身性カルニチン欠損症	生後1週	下痢、嘔吐、SIDS	○
	16) グルタル酸血症2型	生後1週	下痢、嘔吐、低血糖	○
移行マススクリーニングの対象疾患	17) 高チロシン血症1型	生後1週	肝臓病、腎性骨髄質	○
	18) シトルリン血症1型	生後1週	痙攣、発達遅滞、昏睡	○
アミノ酸 代謝異常症	19) アルギニンコハク酸尿症	生後1週	痙攣、発達遅滞、昏睡	○
	20) フェニルalanin血症	生後1週	けいれん、発達遅滞	○
フェニルalanin尿症 メープルシロップ尿症 ホモシスチン尿症	21) メープルシロップ尿症 22) ホモシスチン尿症	生後1週 生後1週	発達遅滞、昏睡、アシドーシス 発達遅滞、水晶体脱臼、血管炎	○ ○
ガラクトース血症*	糖質代謝異常	生後1週	肝臓病、肝不全、発達遅滞	○
フレテン症*	内分泌異常	生後1週	発達遅滞、成長障害	○
先天性腸管運動異常*	内分泌異常	生後1週	シロコ、悪性化	○

略字(発病名)

HMG=3-OH-3-メチルグルタル酸、VLCAD=極長鎖アシルCoA酸化酵素、MCAD=中鎖アシルCoA酸化酵素、LCHAD=長鎖3-OH-アシルCoA酸化酵素、CPT=カルニチンCoAトランスフェラーゼ、TRANS=トランスコホラーゼ

タンデムマスでは検査できない種類、移行の方向を統一せずある。

生後1週(発症時期)が新生児から幼児(個人差がある)

適切なスクリーニングによる障害予防の期待度(検出率)の子供

- : 有病性、偽陰性が少ない、かつスクリーニングの対象が広いため、大勢に覆われること
- : 有病性、偽陰性が高い、かつスクリーニングの対象が限られる(スクリーニング/対象が不足することもある)

(注) 有病率に相当する有病率が十分、または軽症例が見逃される可能性があること。

最新の新生児マススクリーニング



- 従来のマススクリーニングは、日本では、早期発見により適切な対処が行える先天代謝異常症6疾患に対して行われてきた(いわゆるガスリー検査)
- 日本では、乳児の死因でSIDSが増加している(第三位、2004)
- さまざまなアミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常の疾患で、突然死、急性発作、ショック、急性脳症、発達遅滞を呈することがわかっている
- 近年、タンデムマス質量分析計を用いたスクリーニング法が開発され、これらの多数の先天代謝異常症の診断が可能になった(タンデムマススクリーニング)

タンデムマススクリーニングで診断された 疾患発生頻度(1997-2009)

46

	計	頻度 (1対)
脂肪酸代謝異常症		
CPT1欠損症	3	29万
CPT2欠損症	2	29万
VLCAD欠損症	6	17万
MCAD欠損症	7	15万
SCHAD欠損症	1	102万
グルタル酸血症2型	4	27万
グルタル酸血症4型	4	27万
有機酸代謝異常症		
メチルマロン酸血症	11	9万
プロピオン酸血症	24	4万
イソ吉草酸血症	3	29万
複合カルボキシル酸欠損症	2	51万
SMCC欠損症	6	17万
グルタル酸血症1型	9	20万
アミノ酸代謝異常症		
フェニルケトン尿症	13	6万
シトルリン血症1型	5	20万
シトルリン欠損症	12	9万
アルギニンシクロ酸血症	1	102万
<患者数>	115	9,800
<スクリーニング検査回数>	1,026,099	

日本では、9000人に1人の頻度で見つけられる

現行のスクリーニングとタンデムマス

47

現行のスクリーニング疾患

アミノ酸代謝異常

- ①フェニルケトン尿症
- ②ホモシスチン尿症
- ③メーブルシロップ尿症

- ④クレチン症
- ⑤先天性副腎過形成
- ⑥ガラクトース血症

①タンデムマス

アミノ酸代謝異常

- 1. フェニルケトン尿症
- 2. ホモシスチン尿症
- 3. メーブルシロップ尿症
- 4. 異チロシン血症1型
- 5. シトルリン血症1型
- 6. アルギニノレウシグ酸血症
- 7. 高アルギニン血症
- 8. シトルリン欠損症
- 有機酸代謝異常
- 9. プロピオン酸血症
- 10. メチルマロン酸血症
- 11. グルタル酸血症1型
- 12. グルタル酸血症2型
- 13. イノ昔草酸血症
- 14. 3-ヒドロキシメチルグルタル酸血症
- 15. マルチプルカルボキシラーゼ欠損症
- 16. 3-メチルクロトニルグルタル酸血症
- 17. 3-ケトオオラーゼ欠損症
- 脂肪酸代謝異常
- 18. CPT-1欠損症
- 19. CPT-2欠損症
- 20. CACT欠損症
- 21. VLCAD欠損症
- 22. MCAD欠損症
- 23. SCAD欠損症
- 24. HFD欠損症
- 25. 全身性カルニチン欠乏症

- ②クレチン症
- ③先天性副腎過形成
- ④ガラクトース血症

難聴と聴覚スクリーニング



- 先天性難聴児は、500-1000出生に一人の割合で生まれ、先天性疾患の中でも頻度が高い疾患である
- 自閉症を始めとする発達障害の合併が増えている
- 最近では、新生児聴覚スクリーニングは全出生児の60-70%が受けていると推定
- 本スクリーニングの精密検査で高度の難聴と診断されるのは10-20%で、軽～中程度の難聴は20-30%
- スクリーニングを実施していない都道府県で出生した児の中に、遅れて発見される難聴児が多い
- 早期発見し、6ヶ月までに補聴器開始、療育を開始できれば、言語発達の改善が望める

聴覚障害のハイリスク因子

49

- 先天性ウイルス感染
- 家族歴
- 先天異常症候群
- 高ビリルビン血症
- 重症新生児仮死
- 重症呼吸障害
- 極低出生体重児
- 頭頸部の奇形
- 細菌性髄膜炎
- 耳毒性薬剤使用

小児呼吸器感染の病因ウイルス(菌)

年齢	病因ウイルス(菌)
0~5カ月	RSV>インフルエンザ>アデノ>パラインフルエンザ≡ マイコプラズマ
6~11カ月	RSV≡アデノ≡パラインフルエンザ>マイコプラズマ >インフルエンザ
1歳	パラインフルエンザ>アデノ≡RSV>マイコプラズマ
2~3歳	パラインフルエンザ>マイコプラズマ>アデノ>RSV >インフルエンザ
4~5歳	マイコプラズマ>パラインフルエンザ≡インフルエン ザ>アデノ>RSV

聴覚スクリーニング検査

51

検査機器

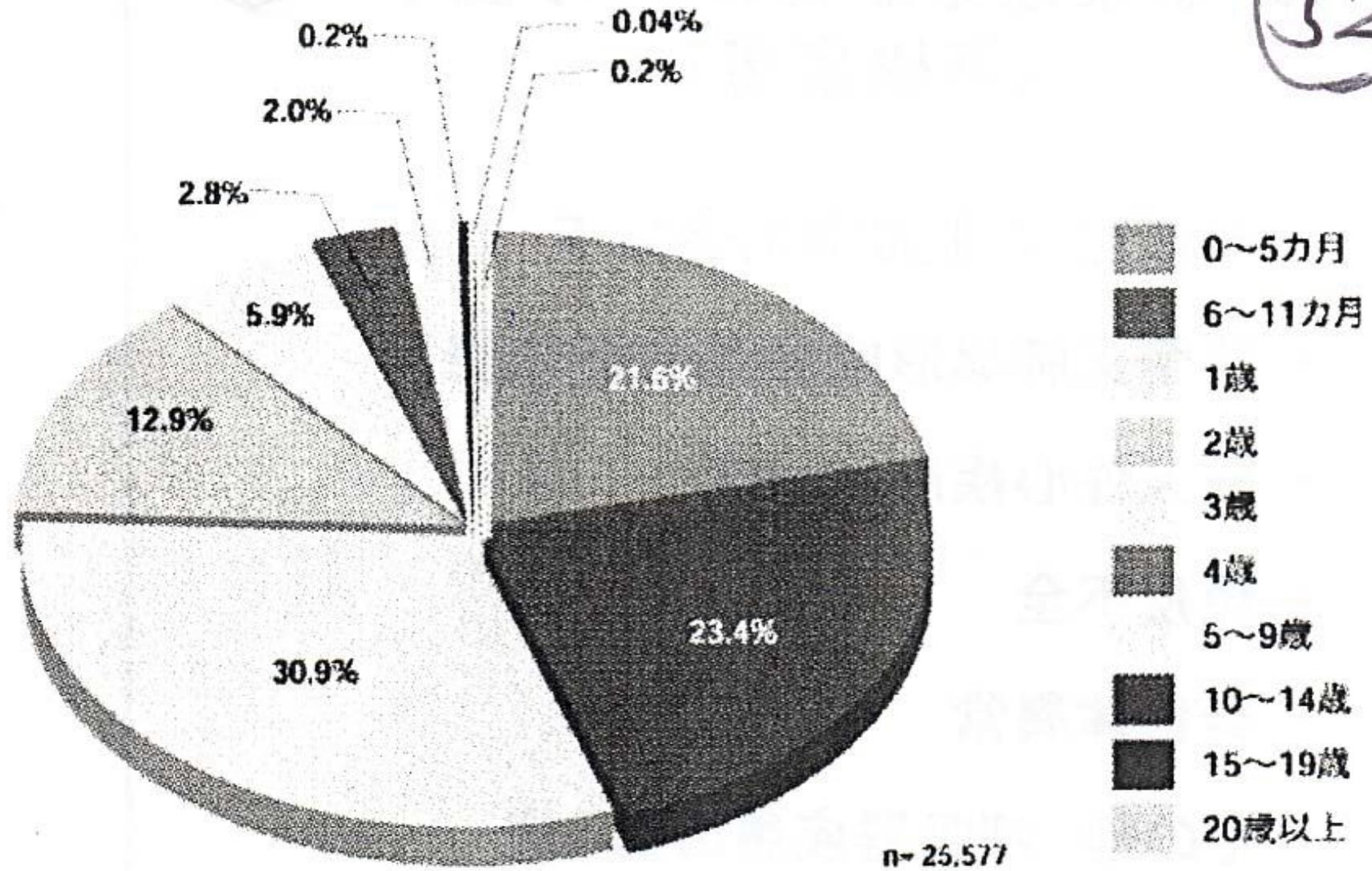
- 自動聴性脳幹反応 (AABR) : 35dBの音に対する脳幹反応を自動で波形描出 (passかrefer)
- 耳音響反射 (OAE) : 音刺激に対する蝸牛内で発生する音響を測定 (内耳機能検査)

測定上の注意

- 出生直後は偽陽性率がやや高い (耳垢や羊水が貯まっているためか?)
- 一般的には、産院ではOAEで生後早期にスクリーニングし、再検でも陽性の場合、精密検査を行う
- Auditory neuropathy (内耳は正常で聴神経以降に障害) は、OAEでは偽陰性として見逃す可能性がある

RSV感染症の年齢群別割合(2008年)

52



CQ803 36週未満早産児に対する、
RSV (*Respiratory Syncytial Virus*)
感染症に関する情報提供は？

53

1. 『RSVに感染すると重症化しやすい』ことを伝える。(C)
2. 『予防的薬剤が存在し、RSV感染流行期に投与すれば、症状軽減が期待できる』ことを伝える。(C)
3. 予防的薬剤の投与可能施設についての情報を提供する。(C)

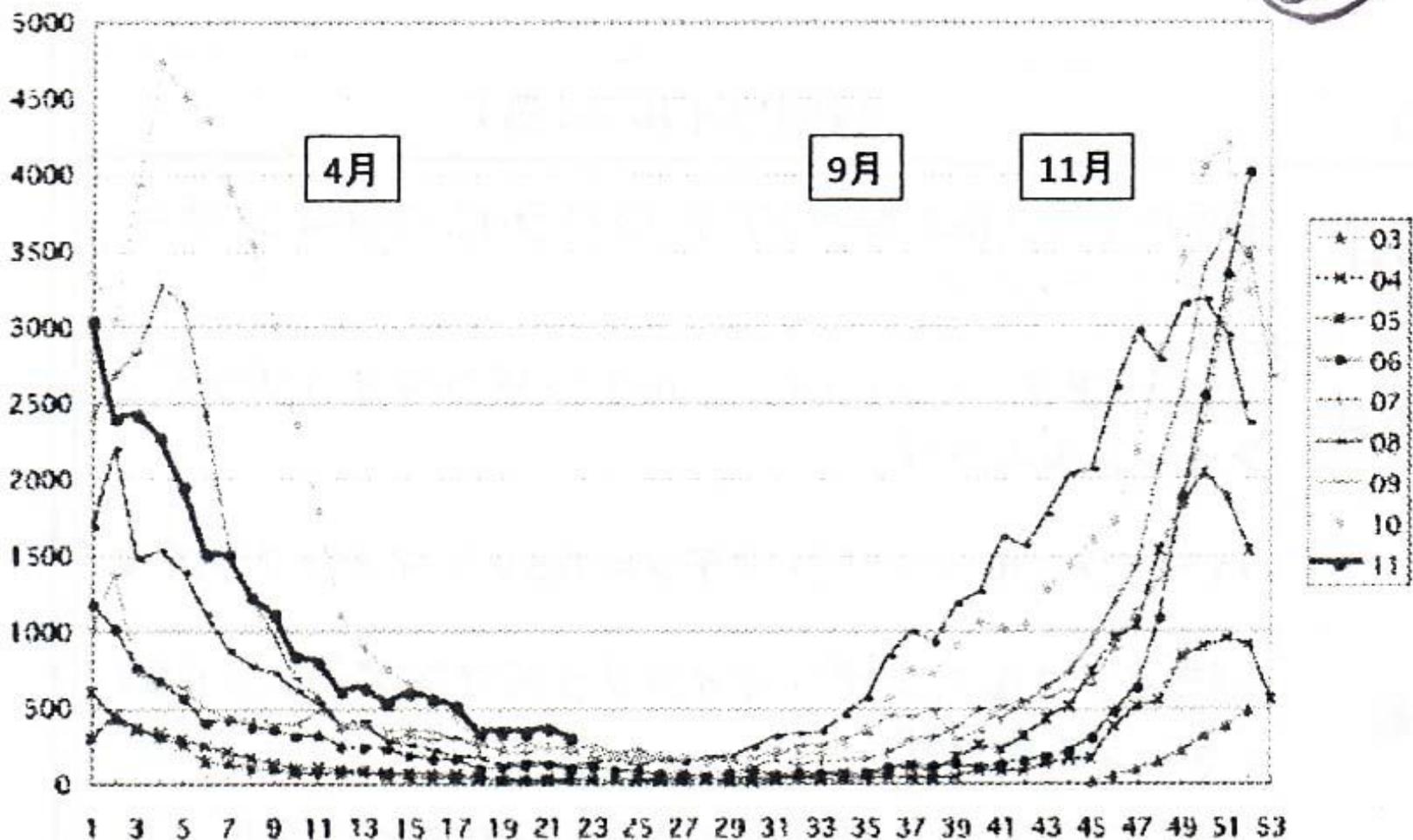
A: (実施すること等を)強く勧める
B: (実施すること等が)勧められる
C: (実施すること等が)考慮される

RSV感染症の主要症状

- 鼻閉・鼻漏
- 咳嗽
- 発熱
- 呼気性喘鳴
- 多呼吸・陥没呼吸
- チアノーゼ
- 無呼吸発作

RSV感染症の週別発生数

55



第36週(9月初旬)前後から徐々に増加が始まり、第45週前後(11月中旬)に急激な増加を示し、第50~52週(12月中旬~下旬)にピークとなり、ピーク以降約10週間で減少する

RSV感染による下気道疾患の 発症・重症化の予防薬

56

- Palivizumab (シナジス®)
遺伝子組み換えIgG1ヒト化マウスモノクローナル
抗体
- RSV-IVIG
高力価ヒトポリクローナル抗体
- RSVワクチン
未だ実用化に至らず

RSV感染症重症化のリスク因子 (基礎疾患)

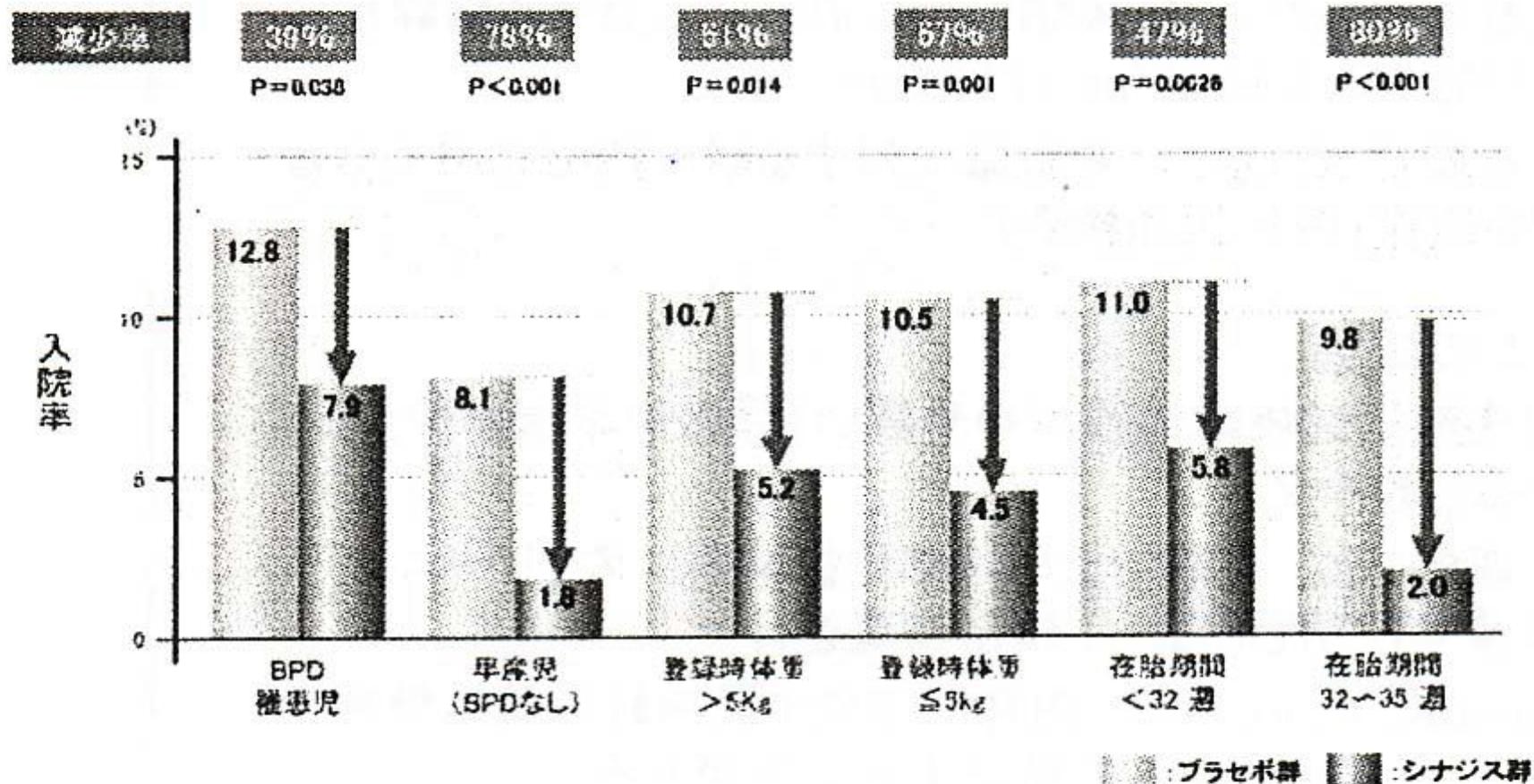


- 早産児: 在胎期間35週以下
- 気管支肺異形成症(慢性肺疾患)
- 先天性心疾患(CHD)
- 免疫不全
- 染色体異常
- その他、呼吸器疾患のある児

RSV感染による入院率に対するパリビズマブ (シナジス®)の抑制効果

DM

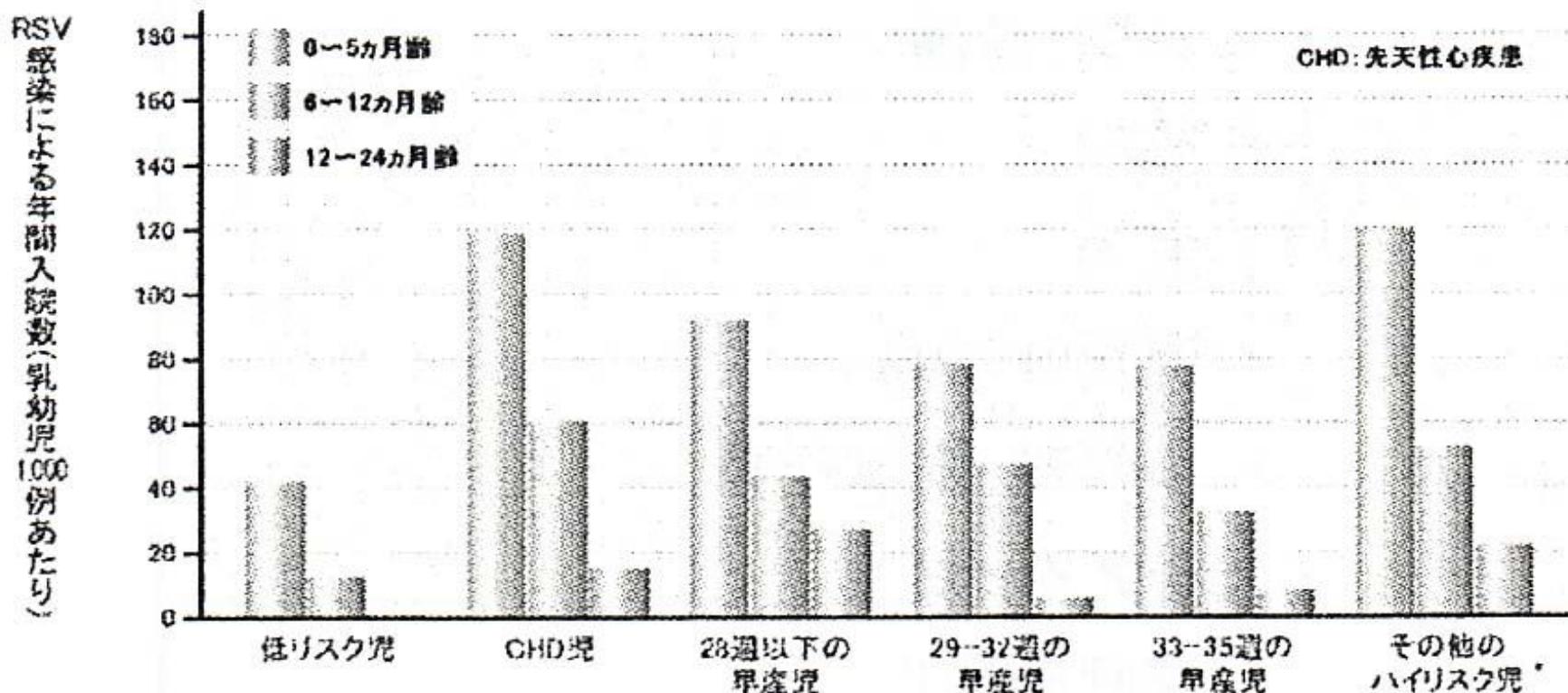
▶ 海外第III相試験 (Impact-Trial)



RSV感染症重症化のリスク因子



- 生後1年間のRSウイルスによる入院数(米国)



*その他のハイリスク児には、喘息、呼吸器疾患、嚢胞性線維症、悪性腫瘍、HIV感染、免疫不全、ステロイド長期投与、糖尿病などを含む

1) Boyce TG et al. J Pediatr 137: 2000

パリビズマブ投与に関する有害事象

60

	プラセボ群	シナジス群
症例数	500	1,002
有害事象発現例数 (%)	50 (10%)	109 (10.9%)
一般的全身障害	24 (4.8%)	54 (5.4%)
発熱	15 (3.0%)	28 (2.8%)
ウイルス感染	0	2 (0.2%)
注射部位反応	8 (1.6%)	25 (2.5%)
疼痛	0	2 (0.2%)
蒼白	1 (0.2%)	0
突然死	1 (0.2%)	0
心血管系	1 (0.2%)	1 (0.1%)
不整脈	0	1 (0.1%)
血管拡張	1 (0.2%)	0
消化器系	13 (2.6%)	20 (2.0%)
下痢	2 (0.4%)	10 (1.0%)
哺乳障害	4 (0.8%)	1 (0.1%)
肝機能検査異常	6 (1.2%)	11 (1.1%)
嘔吐	2 (0.4%)	3 (0.3%)

	プラセボ群	シナジス群
精神神経系	14 (2.8%)	26 (2.6%)
不眠	1 (0.2%)	0
神経過敏	13 (2.6%)	25 (2.5%)
傾眠	2 (0.4%)	1 (0.1%)
呼吸器系	6 (1.2%)	13 (1.3%)
呼吸困難	1 (0.2%)	0
細気管支炎	0	1 (0.1%)
咳	1 (0.2%)	3 (0.3%)
鼻炎	3 (0.6%)	3 (0.3%)
上気道炎	2 (0.4%)	5 (0.5%)
喘鳴	1 (0.2%)	2 (0.2%)
皮膚・皮膚付属器系	3 (0.6%)	12 (1.2%)
真菌性皮膚炎	0	1 (0.1%)
湿疹	2 (0.4%)	1 (0.1%)
発疹	1 (0.2%)	10 (1.0%)
感覚器系	0	1 (0.1%)
中耳炎	0	1 (0.1%)

パリビズマブ(シナジス®)投与の対象

61

RSV感染流行初期に、

- ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児及び乳児
- ・在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児及び乳児
- ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児及び幼児
- ・血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の24ヵ月齢以下の新生児、乳児及び幼児

パリビズマブ(シナジス®)の投与時期 62

RSV流行期を通して、月1回 筋肉内投与

RSV感染の流行は、10～12月に始まり、3～5月に終了
⇒ シナジス投与は、9～10月より開始し、3～4月に終了

- RSV流行期(10月～3月)に出生した³⁶~~35~~週未満早産児は、その時点からシナジス対象児
- RSV非流行期(3月～9月)の³⁶に出生した~~35~~週未満早産児は、その年の秋(9月)からのシナジス投与対象児である

私の推奨

63

1. 新生児仮死後の脳障害の予防
⇒NCPR2010に基づいた適切な新生児蘇生(A)
2. 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防
⇒週一回のビタミンK予防投与(A)
3. 先天代謝異常症の早期発見
⇒タンデムマススクリーニング導入(A)
4. 先天性難聴の早期発見
⇒新生児聴覚スクリーニングの実践(A)
5. 早産児に対するRSV感染症重症化の予防
⇒パリビズマブ投与(A)

RSV感染症に関する情報

① 小児科

② 産科

③ 小児科
RSV感染症

スモールベイビー.COM

— 赤ちゃんの健康を心配するサイト —

スモールベイビー.COMは、赤ちゃんの健康を心配するママさんやパパさん、おじいちゃんやおばあちゃんのために、赤ちゃんの健康に関する情報を提供しています。赤ちゃんの健康を心配するママさんやパパさん、おじいちゃんやおばあちゃんのために、赤ちゃんの健康に関する情報を提供しています。

64

赤ちゃんの健康を心配するサイト

スモールベイビー.COM

<http://www.small-baby.com/>



④ 小児科

⑤ 産科

⑥ 小児科

⑦ 産科

⑧ 小児科

⑨ 産科

⑩ 小児科

⑪ 産科

⑫ 小児科

⑬ 産科

⑭ 小児科

⑮ 産科

- ① 小児科
- ② 産科
- ③ 小児科
- ④ 産科
- ⑤ 小児科
- ⑥ 産科
- ⑦ 小児科
- ⑧ 産科
- ⑨ 小児科
- ⑩ 産科
- ⑪ 小児科
- ⑫ 産科
- ⑬ 小児科
- ⑭ 産科
- ⑮ 小児科
- ⑯ 産科

赤ちゃんの健康を心配するママさんやパパさん、おじいちゃんやおばあちゃんのために、赤ちゃんの健康に関する情報を提供しています。RSウイルスから

在胎期間35週以下の早産児が 生まれた場合の対応

[監修] 東京女子医科大学母子総合医療センター 教授

楠田 聡 先生

125

在胎期間 35週以下の早産児

保護者への情報提供を行う

- ①早産児のRSウイルス感染症は重症化しやすいこと
- ②RSウイルス感染症に対する予防的薬剤が存在すること

予防的薬剤の投与希望があれば小児科に紹介する

投与可能な施設は下記のようなサイトで調べることができる
スモールベイビー .com (<http://www.small-baby.com/>)

「効能・効果」「用法・用量」「用法・用量に関連する使用上の注意」
「禁忌を含む使用上の注意」等は添付文書をご参照下さい。

アボット ジャパン株式会社

製造販売元 〒108-6303 東京都港区三田3-5-27

2011年5月作成
51C113000

[資料請求先]

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
フリーダイヤル 0120-964-630

 **Abbott**
A Promise for Life

生物由来製品、処方せん医薬品^(注)
 抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤
 **シナジス[®]筋注用50mg/100mg**

<筋肉内注射用乾燥パリビズマブ(遺伝子組換え)製剤> **Synagis[®]** 薬価基準収載

(注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

67

販売名	シナジス筋注用50mg シナジス筋注用100mg
一般名	パリビズマブ(遺伝子組換え) Palivizumab (genetical recombination)
規制区分	生物由来製品、処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

禁忌	■禁忌(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者				
	販売名	シナジス筋注用50mg	シナジス筋注用100mg		
組成・性状	有効成分	パリビズマブ(遺伝子組換え)			
	含量	73mg(1バイアル中)	122mg(1バイアル中)		
	添加物	L-ヒスチジン	5.2mg	L-ヒスチジン	8.7mg
		グリシン	0.16mg	グリシン	0.27mg
		D-マンニトール	40.5mg	D-マンニトール	67.5mg
	性状	白色の塊(白色の均一乾燥ケーキ状物質)			
	溶解液	日局注射用水	1mL	剤形	注射剤(バイアル)
	効能・効果	日局注射用水により50mg製剤は0.6mL、100mg製剤は1.0mLに溶解(100mg/mL)した場合の性状は以下のとおり pH:5.0 ~ 7.0 浸透圧比:0.8 ~ 1.2(生理食塩液に対する比) 溶状:澄明又はわずかに白濁した液である			
		本剤はマウスミエローマ細胞を使用して製造されている。製造工程における培地成分の一部にウシ血液由来成分(トランスフェリン、リポ蛋白質、アルブミン)及び羊毛由来成分(濃縮リピッド)を使用している。			
		下記の新生児、乳児及び幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児及び乳児 ・在胎期間29週~35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児及び乳児 ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児及び幼児 ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児及び幼児			
用法用量	パリビズマブ(遺伝子組換え)として体重1kgあたり15mgをRSウイルス流行期を通して月1回筋肉内に投与する。なお、注射量が1mLを超える場合には分割して投与する。				

用法・用量	<p><用法・用量に関連する使用上の注意> (1)添付の日局注射用水で50mg製剤は0.6mL、100mg製剤は1.0mLに溶解(100mg/mL)する。溶解後の投与液量は以下による。 1回投与液量(mL)=体重(kg)×15mg/kg÷100mg/mL(調製方法は「適用上の注意」の項参照)。(2)本剤投与中に患者がRSウイルスに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するためにRSウイルスの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。(3)心肺バイパス施行により本剤の血中濃度が低下するので、心肺バイパス施行後は前回投与から1ヵ月を経過していなくても速やかに本剤の投与を行うことが望ましい。以後、その投与を基点とし、通常どりの間隔で投与すること(「薬物動態」の項参照)。</p>	
	使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 血小板減少症あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者。[出血により重篤な状態を招くおそれがある。止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。]</p> <p>2. 重要な基本的注意 (1)本剤投与により、重篤な過敏症を発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。(2)過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、適用上の注意を守り、十分に注意すること(「適用上の注意」の項参照)。(3)中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。(4)既に発症したRSウイルス感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。</p> <p>3. 副作用 承認時: ●早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児及び幼児 海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験(総症例数1,222例)では、主な副作用として注射部位反応、発熱、神経過敏等が認められたが、多くは軽度であり、本剤投与群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。国内における早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児及び幼児31例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験においては、副作用は認められなかった。 ●先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児及び幼児 海外の第Ⅲ相臨床試験(総症例数639例)では、主な副作用として注射部位反応、発熱、発疹等が認められたが、本剤投与群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児及び幼児を対象とした第Ⅲ相臨床試験(安全性評価対象71例)では、主な副作用として注射部位反応、咳、鼻漏、発疹、嘔吐、発熱等が認められた。</p>

日本標準商品分類番号	87625
薬価収載	2002年4月
追加効能	2005年10月
承認番号	シナジス筋注用50mg :21400AMY00009000 シナジス筋注用100mg:21400AMY00008000

販売開始	シナジス筋注用50mg :2002年9月 シナジス筋注用100mg :2002年5月
再審査期間	8年間
貯法	凍結を避け2～8℃で保存
使用期限	製造後3年(最終使用年月をラベル、外箱に表示)

(1) **重大な副作用 ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)**^{注)}: ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがある。観察を十分行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、頻脈等があらわれた場合には投与を中止し、エピネフリン(1:1000)の投与による保存的治療等の適切な処置を行うこと。注)国内外の臨床試験では認められず、頻度が明確とならない調査(海外報告等)において認められている。

(2) **その他の副作用** 次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	神経過敏	傾眠	痙攣
消化器	下痢、嘔吐		
循環器		不整脈、頻脈、徐脈	
呼吸器	喘鳴、呼吸困難、咳、上気道感染、鼻炎、鼻漏	肺炎、細気管支炎	
血液	白血球減少		血小板数減少
皮膚	発疹	真菌性皮膚炎、湿疹	
肝臓	肝機能検査値異常		
その他	発熱、注射部位反応、疼痛、ウイルス感染	悪寒、哺乳障害、中耳炎	

使用上の注意

4. **適用上の注意** 感染性疾患の伝播を避けるため、調製及び投与には必ず使い捨ての注射針及び注射筒を使用し、また再利用しないこと。

(1) **調整時**: 50mg製剤、100mg製剤とも以下の操作をした際に100mg/mLがそれぞれ抜き取れるように表示量以上のパブリズマブが含有されている。1) 調整には添付の日局注射用水以外の溶解液は使用しないこと。2) バイアルのキャップを取り去り、ゴム栓をエタノール綿等で清拭すること。3) 50mg製剤の場合は0.6mL、100mg製剤の場合には1.0mLの日局注射用水を徐々に添加する。泡立てないように注意しながらバイアルの内容物が渦を巻くように回しながら30秒間静かに溶解させること。この際**バイアルを振盪しないこと**。4) 調製した本剤は溶液が澄明になるまで少なくとも**20分以上室温で静置すること**。5) 本剤は保存剤を含有していないため、用時調製とし、調製後6時間以内に使用すること。6) バイアルからの採取は一回のみとし、残液は廃棄すること。

(2) **投与時**: 新生児、乳児及び幼児への投与であることから特に組織、神経に対する影響には十分注意しながら慎重に投与すること。1) 筋肉内投与のみとし、静脈内投与は避けること。2) 他の薬剤との混合注射をしないこと。3) 筋肉内、好ましくは大腿前外側部に注射する。臀部への投与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、避けること。

4) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。5) 同一部位への反復注射は行わないこと。6) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

5. **その他の注意** (1) 本剤の5回を超える投与に関する海外市販後報告では、RSウイルス流行期間内での6回もしくはそれを超える回数に投与後における有害事象の特性は、5回までの投与後にみられるものと同様であると示唆されている。(2) がん原性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験は実施されていない。(3) 本剤は成人に適用されない。本剤を妊婦・産婦・授乳婦等へ投与した場合の影響は不明である。(4) 他のヒト化抗体、ヒト・マウスキメラ抗体、マウス抗体の投与を経験した新生児、乳児及び幼児に対して本剤を投与した場合の安全性は確立されていない。このような新生児、乳児及び幼児に対して本剤を投与する場合には過敏症等について十分注意すること。(5) 海外における臨床試験では本剤投与により、一部の新生児、乳児及び幼児で抗イデオタイプ抗体が検出されているが、現在までに、この抗体による副作用、体内動態への影響は報告されていない。(6) 在胎期間33から35週で出生し、RSウイルス流行期の開始時に生後6ヵ月齢以下の新生児及び乳児、24ヵ月齢以下の先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児及び幼児については、学会等から提唱されているガイドラインやRSウイルス感染症のリスクファクターを参考とし、個々の症例ごとに本剤の適用を考慮する。

使用上の注意

薬物相互作用 (1) 薬物相互作用に関する臨床試験は実施されていない。海外における第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ投与群及び本剤投与群の患者はいずれも同様の割合で通常の小児予防接種ワクチン、インフルエンザワクチン、気管支拡張剤、ステロイドの投与を受けていたが、副作用発現率の上昇は認められなかった。なお、日本脳炎ウイルスワクチン及びBCGワクチンとの併用投与に関する知見は得られていない。(2) 本剤はRSウイルスに特異的に作用するため、ワクチン接種による免疫応答を妨げないと考えられる。

薬物動態(抜粋)

シナジス筋注用50mg	(73mg)	:1バイアル
日局注射用水	(1mL)	:1アンプル添付
シナジス筋注用100mg	(122mg)	:1バイアル
日局注射用水	(1mL)	:1アンプル添付

包装

医療費について

シナジスは、ほかの予防接種と違って、健康保険の適用を受けているため、自己負担額は、乳幼児医療費支給制度により助成される場合がほとんどです。ただし、保護者の所得額によっては、助成されないこともありますので、詳細は各自治体所定の窓口などへおたずねください。



どこで注射できるの？

シナジスは決められた医療機関でしか投与することができません。そのため注射を希望される方は主治医に相談し、お住まいの地域の投与可能施設を紹介してもらいましょう。また、下記のサイトで全国のシナジス投与可能施設を紹介しています。

スモールベビー



はじめて“かぜシーズン”を迎える 在胎35週以下で生まれた赤ちゃんをお持ちの親御さんへ

知っておきたい “RSウイルス感染症とシナジス”のおはなし

監修：村田雄二先生（社会福祉法人石井記念愛染園附属愛染橋病院院長）
戸町 創先生（名古屋市立大学病院病院長 / 小児科教授）



大人にとっては普通のかぜでも“赤ちゃん”にとっては、危険な感染症になることがあります。



RSウイルスは 赤ちゃんの“かぜ”の代表選手

「RSウイルス」というをご存知ですか？

あまりなじみがないかもしれませんが、かぜの原因ウイルスとしては最もポピュラーなもので、毎年、冬期をピークに秋から春にかけて流行します。

かぜというと、すぐにインフルエンザを思い浮かべる方が多いと思いますが、注意すべきはインフルエンザだけではなく、赤ちゃんの場合、RSウイルスによるかぜの方がずっと多いのです。

大人や年長の小児が感染した場合は、鼻かぜ程度の軽いかぜ症状のみでおさまりますが、赤ちゃんの場合は、炎症が下気道にすすみ、まれに肺炎や細気管支炎(重症な気管支炎)になることもあります。



どのような赤ちゃんが 重症になりやすいの？

早産で生まれた赤ちゃんや生まれつき呼吸器や心臓に病気を持っているようなお子さんでは、RSウイルス感染症が重症化する危険性が高いといわれています。

通常、在胎35週前後で出生した赤ちゃんは、正期産児と同じように健やかに成長しますが、肺の機能や免疫力は正期産児に比べて弱いので、出生後、はじめの“かぜシーズン”を迎えるときには、RSウイルスなどの呼吸器感染症にならないように家族が注意する必要があります。



RSウイルスに 感染してしまったら・・・

残念ながらRSウイルスを退治する薬はありません。そのため、ほかのかぜと同じようにたんをきる薬や熱を下げる薬を使って症状をやわらげる治療を行います。

軽症の場合、数日安静にしていれば回復しますが、重症化すると呼吸困難がみられ、入院治療が必要になります。赤ちゃんは急激に症状が悪くなることがあるので、もしかぜを引いたら早めに小児科を受診するようにしましょう。



かからないようにするには どうすればいいの？

RSウイルスにかざったことではありませんが、基本的な感染予防対策を実施することが重要です。日ごろから、うがい、手洗いなどを心掛け、かぜをひいている家族との直接の接触をなるべく避け、赤ちゃんを人ごみに連れて行かないようにしましょう。



在胎35週以下の早産児には、
RSウイルス感染症の重症化を防ぐ
注射が保険適用されています



RSウイルス感染症が重症化しやすい赤ちゃんに対しては、重症化を抑制するための注射薬「シナジス」(抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体)を使用することができます。

35週以下で出生した早産児で、RSウイルス流行開始時期(9月～10月ごろ)に6か月齢以下のお子さんには保険適用がありますので、注射を希望される方は、最終ページの情報も参考にして、主治医に相談してみましょう。

シナジスの注射について

RSウイルスの流行期間月1回の注射を継続します。



RSウイルス流行期(10月～4月ごろ)



- 注射の量は、体重に応じて決められます。
- シナジスはワクチンではないので、他のワクチンの投与スケジュールを変更する必要はありません。

RSウイルス感染症の最近の話題

「産婦人科診療ガイドライン—産科編」が2011年3月に改訂・発行され、RSウイルス感染症に関する記述が加わりました。

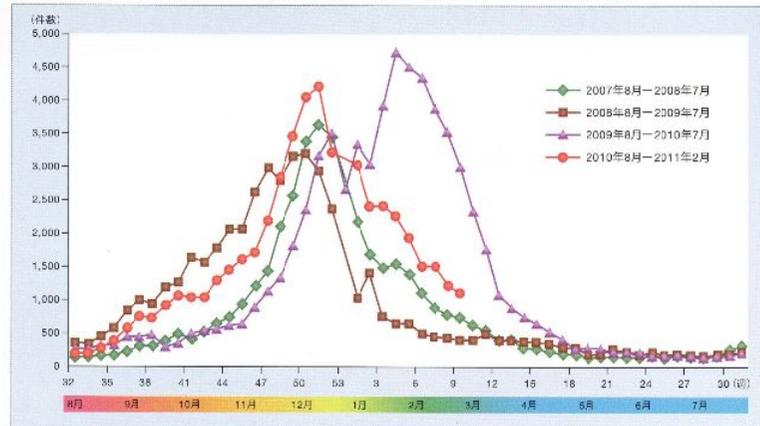
36週未満早産児が退院する時、RSV (Respiratory Syncytial Virus) 感染症に関する情報提供は？

1. 36週未満早産児はRSVに感染すると重症化しやすいことを伝える。
2. 予防的薬剤が存在し、RSV感染流行期に投与することにより症状軽減が期待できると伝える。
3. 予防的薬剤の投与可能施設についての情報を提供する。

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」より

RSウイルスは、乳幼児に肺炎や細気管支炎を引き起こす主要な原因ウイルスで、毎年、秋から春にかけて流行を繰り返します。

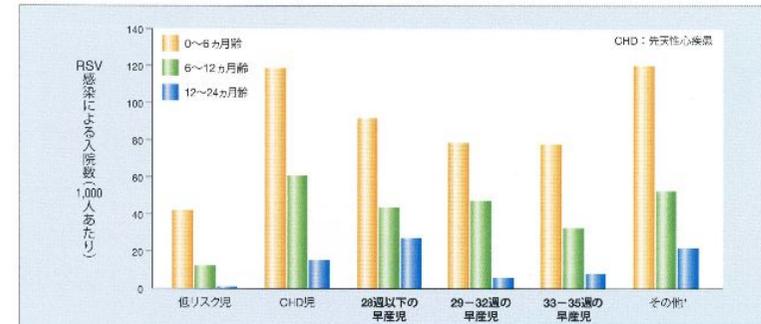
◆本邦におけるRSウイルス感染症の流行パターン(2007年8月～2011年2月)



国立感染症研究所 感染症情報センター 感染症発生動向調査(総数、2007年8月～2011年2月)

35週以下の早産児では、RSウイルス感染症の重症化のリスクが高いことが報告されています。

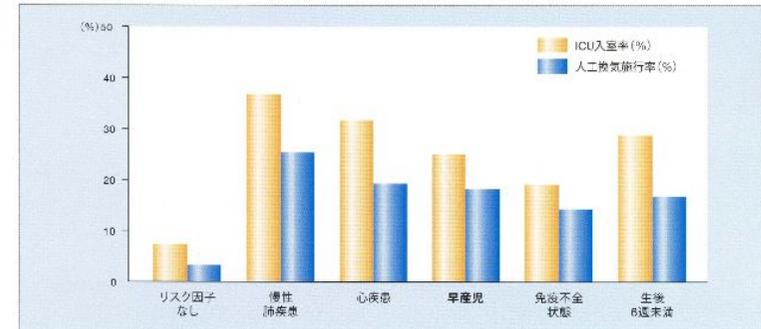
◆RSウイルス感染による入院数(米国:生後1年間、1,000人あたり)



*その他は、喘息、呼吸器疾患による入院、薬物アレルギー、先天性心疾患、HIV感染、免疫不全、ステロイド薬の長期経口投与、慢性腎臓病、糖尿病、他の呼吸器疾患等が含まれる

1989年7月1日～1993年6月30日に米国テネシー州のMedicaidに登録された3歳未満の乳幼児についてレトロスペクティブに調査
Boyce T.G., et al: J. Pediatr., 137: 865-870, 2000

◆RSウイルス感染によるICU入室率および人工換気施行率(カナダ)

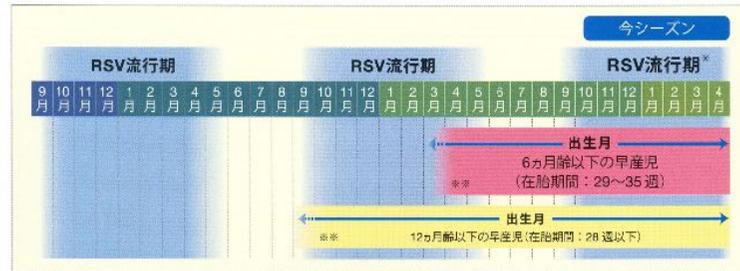


1993年1月～6月にRSウイルス感染による下気道疾患のため、カナダの7施設に入院した下記の患児についてICU入室率及び人工換気施行率を調査した。
●2歳未満の乳幼児 ●心疾患又は肺疾患又は免疫不全状態の患児

Wang E.E.L., et al: J. Pediatr., 126: 212-219, 1995

35週以下の早産児に対しては、
抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体
シナジスの使用が可能です。

◆シナジスの適応症(早産児のみ抜粋)



※RSウイルス流行開始時の月齢は流行期をRSウイルス感染症学研究会による調査(2002年8月~2006年6月)より10~4月として逆算している。

【効能・効果】(早産児のみ抜粋)

下記の新生児、乳児及び幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RSウイルス感染流行初期において

- 在胎期間 28 週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児及び乳児
- 在胎期間 29 週~35 週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児及び乳児

シナジスは、RSウイルス流行期を通じて、
月1回筋肉内に投与します。

◆シナジスの投与スケジュール



【用法・用量】

パリスビマブ(遺伝子組換え)として体重1kgあたり15mgをRSウイルス流行期を通して月1回筋肉内に投与する。
なお、注射量が1mLを超える場合には分割して投与する。

シナジスは早産児のRSウイルス感染による
入院率を有意に減少させました。

◆海外第Ⅲ相臨床試験 (Impact-study) におけるRSウイルス感染による入院率(層別解析)¹⁾



- 対象 ● 早産児(在胎期間35週以下、6ヵ月齢以下)
- 対象 ● 気管支肺炎形成症(BPD)を有する新生児、乳児及び幼児(4ヵ月齢以下、過去6ヵ月以内に呼吸器症*を受けた児)
- 実施期間: 1996~1997年のRSウイルス流行期
- 登録患者及び例数: 米国、英国、カナダの計139施設、計1,502例(シナジス群:1,002例、プラセボ群:500例)
- 投与方法: シナジス15mg/kg又はプラセボ(注射剤のみを含有)を30日毎に反復筋肉内投与した。投与回数は最大6回とした。

*: Fisher直積確率P-値法

※: 肺炎球菌、ステロイド、利尿薬、発熱不安症薬投与時

副作用集計

海外第Ⅲ相臨床試験 (Impact-study) における有害事象は、プラセボ群で482/500例(96.4%)に2,737件、シナジス群で961/1,002例(95.9%)に6,413件発現しましたが、発現率に両群間で有意差を認めませんでした。なお、有害事象のために投与が中止された例はプラセボ群で1例、シナジス群で5例でした。また、死亡例はプラセボ群で5例、シナジス群で4例みられましたが、プラセボ群の1例を除き、薬剤との因果関係はないと判断されました。薬剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象は、プラセボ群で50/500例(10.0%)に81件、シナジス群で109/1,002例(10.9%)に159件報告されましたが、発現率に両群間で有意差を認めませんでした。

◆薬剤との因果関係が否定できないと判定された有害事象

症例数	プラセボ群	シナジス群	プラセボ群	シナジス群
有害事象発現例数(%)	50(10.0%)	109(10.9%)	—	—
有害事象発現件数	81	159	—	—
一般的全身障害	24 (4.8%)	54 (5.4%)	精神神経系	14 (2.8%)
発熱	15 (3.0%)	28 (2.8%)	不眠	1 (0.2%)
ウイルス感染	—	2 (0.2%)	神経痛	13 (2.6%)
注射部位反応	8 (1.6%)	25 (2.5%)	痲痺	2 (0.4%)
悪寒	—	—	呼吸器系	6 (1.2%)
咳	1 (0.2%)	—	呼吸困難	1 (0.2%)
窒息死	1 (0.2%)	—	結核菌感染	1 (0.1%)
心血管系	1 (0.2%)	1 (0.1%)	肺炎	3 (0.6%)
不整脈	—	—	上気道感染	2 (0.4%)
血圧低下	1 (0.2%)	1 (0.1%)	喉炎	1 (0.2%)
消化器系	13 (2.6%)	20 (2.0%)	皮膚・皮膚付属器系	3 (0.6%)
下痢	2 (0.4%)	10 (1.0%)	膿疱性皮膚炎	—
哺乳障害	4 (0.8%)	1 (0.1%)	湿疹	—
肝機能検査値異常	6 (1.2%)	11 (1.1%)	疥癬	1 (0.2%)
嘔吐	2 (0.4%)	3 (0.3%)	感覚器系	—
			中耳炎	1 (0.1%)

参考文献【海外第Ⅲ相臨床試験】
1) The Mesoz-RSV Study Group: Pediatrics. 102: 531-537. 1998. (社内集計)

36 週未満の早産児を扱う産科の先生方へ

74



水上尚典先生 (北海道大学大学院医学研究科・産科・生殖医学分野教授)

「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011」に RS ウイルス感染症に関する内容が追加されました

2011 年 3 月に改訂・発行した「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011」に RS ウイルス感染症とその予防に関する記述が新たに加われました。
late preterm 児[※]の RS ウイルス感染症は、重症化のリスクが高く、36 週未満 (35 週以下) の早産児に対しては、抗 RS ウイルスヒトモノクローナル抗体「シナジス」による重症化抑制効果が認められており、新生児領域では既に多くの施設で使用されています。
しかし、早産児の中でも在胎期間の比較的長い 34～35 週の児は、一般産科で出生するケースも多く、適切な情報提供がなされないことや、シナジスの投与遅れによる重症化などが問題となっていました。そのため、全国の産科の先生に、それらについて広く認識いただくことを目的に、「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011」に、RS ウイルス感染症とその予防に関する記述を追加致しました。
late preterm 児、特に 34～35 週児の取り扱いについては、地域によって診ている施設 (科) が異なるなど、全国一律の対応はむずかしいと思われませんが、産科の先生方には地域ごとの実状や周産期体制などを踏まえながら、該当する退院児に適切な情報提供を行っていただきたいと思います。
また、実際の投与については、通常、小児科や新生児科で実施するため、地域ごとに投与可能施設の情報について共有することも必要となります。
今回のガイドラインの改訂を契機に、小児科、新生児科、産科医がより密接に連携し、RS ウイルス感染症からお子さんを守ることを期待しています。



楠田 聡先生 (東京女子医科大学母子総合医療センター教授)

RS ウイルスからお子さんを守るため、親御さんへの適切な情報提供をお願いします

RS ウイルス感染症は、乳幼児の呼吸器感染症の主要な原因ウイルスで、ほぼ 100% のお子さんが 2 歳までに感染します。早産児などのハイリスク児が感染すると、細気管支炎や肺炎などの下気道感染症を引き起こし、入院や致死的な状況に陥ることもあるため、われわれ新生児科医にとっては、注意が必要なウイルスの 1 つです。毎年、冬季をピークに秋から春先にかけて、ほぼ全国的に流行します。
新生児の領域では、RS ウイルス感染症の重症化抑制を適応とする「シナジス」という抗体薬を 10 年ほど前から使用しています。国内においても既に多くのお子さんに使用されており、有効性および安全性については、ほぼ確立していると考えられます。
今回、「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011」に、RS ウイルス感染症に関する内容が追加されたことは大変意義深く、late preterm 児に対する適切な情報提供を産科の先生から、しっかりとご説明いただける機会が増えるものと期待しています。
実際の投与については、地域ごとに投与施設の確保など、さらなる受け皿の整備が必要になりますが、インターネット上に「スモールベイベー.com」というサイトがあり、シナジスの投与が可能な施設の一覧が公開されていますので、そうした情報源を活用いただきながら、対象児の保護者への適切な情報提供をぜひお願いしたいと思います。

※ 従来 34～36 週の早産児のこと、以前は正期産がほぼ同様と考えられ near term と呼ばれていたが、2005 年に米国の NICHD (国立小児保健・人類発達研究所) が、従来考えられているより合併症などのリスクが多く生じていることを明らかにし、late preterm という新たな表現を作成し、「正期産」とは異なる取り扱いを推奨した。

シナジスの適応に関する

74

Q&A



Q 2 月 15 日生まれの 35 週 3 日のお子さんのシナジスの投与計画はどのようにになりますか？

A 2 月は、RS ウイルス流行期になるため、退院後速やかに第 1 回目の注射を小児科で受けることがすすめられます。また、このお子さんの場合、次のシーズンのはじめ (9 月 1 日) に、6 ヶ月齢以下になるため、シナジスの投与対象になります。



シナジスの投与対象 (早産児のみ抜粋)

- RSV 感染流行初期において
在胎期間 28 週以下の早産で、12 ヶ月齢以下の新生児および乳児
在胎期間 29～35 週の早産で、6 ヶ月齢以下の新生児および乳児

サポートツールのご案内

アボット ジャパン株式会社は、RS ウイルス感染症とシナジスを正しく理解していただくために保護者向けサポートツールをご用意しています。ご入用のツールがございましたら、弊社担当 MR までお申し付けください。



これから「シナジス」の投与を受けられる赤ちゃんの親御さんへ (A5 サイズ 小冊子)



知っておきたい「RS ウイルス感染症とシナジス」のおはなし (A5 サイズ ニックナフ)



ご存知ですか？RS ウイルス感染症 (A2 サイズ ポスター)

75

75

早産児のRSウイルス感染症とその予防

Respiratory syncytial virus infection in preterm infants and its possible prevention

楠田 聡
KUSUDA Satoshi

永井書店

特集 知っておきたい周産期感染症の知識

早産児のRSウイルス感染症とその予防

Respiratory syncytial virus infection in preterm infants and its possible prevention

楠田 聡
KUSUDA Satoshi

東京女子医科大学母子総合医療センター 教授

RSウイルス感染症は、冬季に流行する風邪症候群の一つであるが、早産児では重症化して入院治療を必要とする頻度が高い。しかも、ときには致死的となる。しかし現在は、パリビズマブ(シナジス®)を定期的に投与することで、重症化をある程度予防することが可能となった。したがって、パリビズマブ投与の対象となる早産児については、RSウイルス感染症重症化の可能性と、その予防策について十分に保護者に説明する必要がある。

Key Words ■ ■ ■ 早産児, RSウイルス, パリビズマブ

はじめに

RSウイルス(RSV; Respiratory Syncytial Virus)感染症は、冬季に流行するウイルス感染症である¹⁾。成人や年齢の高い小児では単なる風邪症候群の一つであるが、早産児では重症の下気道感染症を起こして、入院治療が必要となる頻度が高いことが知られている。さらに、一部の児では、酸素投与、人工換気などが必要のため、ICU(集中治療室)への入室が必要となり、時として致死的な結果になることもある²⁾。そのため、これらのリスクを有する早産児でのRSV感染症重症化を予防することが重要となる。そこで、早産児のRSV感染症の特徴およびその予防対策について述べる。

早産児のRSV感染症の特徴

RSV感染は、生後2歳までにはほぼ全員が感染

する代表的な乳幼児の気道感染症である。その症状は、多くの児では通常の上気道感染症として、風邪症状を呈して数日で軽快する。しかし、一部の乳児では、上気道感染に引き続いて下気道感染を起こし、細気管支炎、肺炎を合併し呼吸障害を呈する。この重症化の頻度は、乳児、早産児、慢性肺疾患(CLD; chronic lung diseaseまたはBPD; broncho-pulmonary dysplasia)あるいは先天性心疾患(CHD; congenital heart disease)を合併する児で高くなる³⁾。米国およびわが国の統計では、リスクを持たない1歳未満の乳児約20例に1例で入院が必要となるが、早産児では約10例に1例で入院が必要になると報告されている³⁾⁻⁵⁾。さらに、入院児の致死率は1~3%と報告されており、早産児にとってRSV感染症は大きな脅威となる(表1)。

早産児でRSV感染症が重症化する理由

早産児でRSV感染症が重症化する機序は完全

76

表1 RSV感染による入院率(日, 米)

	日本	USA
RSV感染による入院の原因		
肺炎	18.7%	20%
細気管支炎	74%	60~80%
RSV感染による入院率(乳児)	5.9%	4.4%
RSV感染による入院率(早産児)	9.1%	10.6%
入院日数(早産児)	13日	6.3日
入院児の死亡率(%)	1%	1~4%

には解明されていないが、気道の解剖学的発育の遅れと、母体からの移行抗体であるIgG濃度が低いことが大きく影響している。さらに、早産児では出生後に酸素投与や人工換気を受ける頻度も高く、またその結果CLDを合併することも多くなるが、これらはすべてRSV感染症を重症化させるリスク因子である。そのため、周産期医療の進歩により早産児の予後は近年劇的に改善されたが、退院後にRSV感染症による再入院、さらには死亡も決して少なくなかった。

■ RSV感染症を起こしやすいリスク因子

RSV感染症には、感染症が重症化するリスク因子とともに、感染を起こしやすいリスク因子も知られている。これらの因子として、育児所などでの集団保育、兄弟の存在、受動喫煙などがある。したがって、ハイリスク児にこれらの感染のリスクが加わると、重症RSV感染の頻度がさらに上昇する。

■ RSV感染症の従来の治療法

RSV感染症の治療法としては対症療法が中心である。風邪症状に対しては通常の対症療法を行う。細気管支炎、肺炎を合併している場合には、輸液、酸素投与、人工換気療法を行う。現時点では特異的で有効な治療法は存在しない。

■ RSVモノクローナル抗体の開発

パリビズマブ(商品名シナジス®)は、マウスで得られた抗RSウイルスモノクローナル抗体をヒトに投与できるように改良した遺伝子組み換えIgGである。パリビズマブをRSV感染症重症化のリスクの高い早産児およびCLDを有する児に投与して、その有効性を確認する多施設共同臨床比較試験が米国で実施された。その結果、早産児およびCLDを有する児でRSV下気道感染による入院率が約50%減少した⁹⁾。重症RSV感染症の予防効果は本邦の症例対照比較試験でも確認された⁷⁾。この薬剤の開発で早産児の重症RSV感染症の予防が可能となり、さらなる早産児の予後改善に繋がった。この効果はRSV感染症の重症化予防のみならず、将来の喘息発作の抑制にも示されている⁸⁾。早産児医療にとって画期的な効果を示した薬剤である。ただし、上気道感染症を抑制する機能は存在しないので、RSV感染症の頻度は変化しない。

■ パリビズマブの使用方法

RSV感染の流行シーズンに先駆けて月1回筋肉内に、通常は大腿前外側部の筋肉内にパリビズマブを投与する(図1)。この方法で、RSV感染の重症化の抑制に必要なIgGの血中濃度を維持することができる。投与の対象となるハイリスク児は、RSV流行開始時に表2に示すような条件に当てはまる場合となる。在胎32週以下の早産児およびCLD合併児では、RSV感染の流行シーズンが適応月齢に合致していれば、全例投与対象とする。一方、在胎33~35週の早産児に関しては、日本小児科学会では投与対象者を選別するためのガイドラインを作成している(表3)⁹⁾。しかしながら、RSV感染症の重症化の頻度は、在胎33週以下の早産児と大きな差を認めないので、現時点では積極的に投与を考慮する¹⁰⁾。

本剤はIgG製剤であるため、半減期は約25日

76

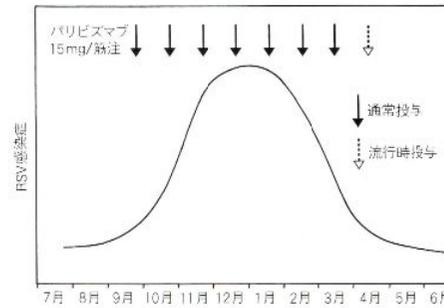


図1 パリビズマブの投与方法

表2 パリビズマブの投与対象者

- RSウイルス感染流行初期において
- ・在胎期間28週以下の早産で、12カ月齢以下の新生児および乳児
- ・在胎期間29週~35週の早産で、6カ月齢以下の新生児および乳児
- ・過去6カ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24カ月齢以下の新生児、乳児および幼児
- ・24カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児

表3 在胎33~35週の早産児のRSV感染症重症化リスク因子

- 呼吸器疾患のある児
- RSウイルス流行時にNICUを退院する児
- 人工換気、長期的酸素投与を受けた児
- 退院後に託児所、保育所を利用する児
- 受動喫煙に暴露される児

である。したがって、筋肉内注射の投与間隔を遵守することを家族に十分説明する必要がある。また、モノクローナル抗体なので、予防接種への影響を考慮する必要がなく、予防接種のスケジュールを変更せずに投与を続ける。さらに、投与中にRSVに感染した場合でも、同じシーズン中に再感染して重症化する可能性があるため、投与を中止してはいけない。急性疾患のときを除いて、一度シナジス®の投与を開始した場合には、流行シーズンが終了するまで必ず定期的に筋肉内注射を続けることが、その効果を最大限にするために重要である。

■ 産科での対応

パリビズマブ投与の対象は在胎35週以下で出生した児である。すなわち、在胎期間35週6日までが対象となる。在胎期間33週未満の児は医

療介入が必要となるため、NICU(新生児集中治療室)に収容されるか、相当の新生児治療病棟に収容される。その結果、入院中および退院後の管理は主に新生児科が担当する。一方、在胎期間33~35週の児では、出生体重もおよそ2,000g以上で、必ずしも新生児集中治療の対象とはならない。そのため、全身状態に問題のない児の場合には、出生した産科医院あるいは病院で管理されることになる。この場合には、小児科医あるいは新生児科医が直接診療する機会が減少する。しかしながら、これらの児が退院後にRSV感染症に罹患して重症化する危険性は、在胎期間33週未満の児と比べてあまり差がない。すなわち、在胎期間33~35週の児も重症RSV感染症のハイリスク児として対応する必要がある。そこで、表2, 3に示したようなリスクを評価して、これらの児でのパリビズマブの投与対象者の選択および投与を児が出生した病院で対応する必要がある。しかし、実際には、在胎期間33~35週の児は絶対数としては多く、全国で約2万人/年出生する。

177

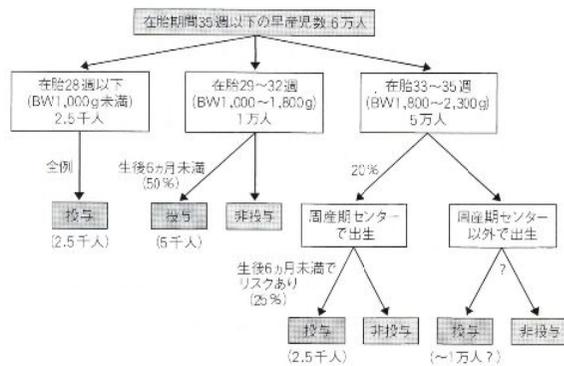


図2 早産児のパルビズマブ投与対象者

そこで、これらの児を確実に評価して、重症RSV感染症の予防策を講じるためのシステムを構築する必要がある。

そこで、在胎期間33~35週の児については、出生した施設にかかわらず、必ず重症RSV感染症についての情報提供が保護者に必要である。次に、この予防策としてのパルビズマブ投与について説明する必要がある。今回改定の産科ガイドラインにも「CQ803 36週未満早産児が退院するとき、RSV(Respiratory Syncytial Virus)感染症に関する情報提供は？」(2010年11月10日現在)が追加される予定である。したがって、最低限保護者に対する情報提供が重要である。次に実際の対応であるが、産科医院で児に対して投与を行うことは現実的ではない。そのため、投与可能な施設に紹介される症例が多くなると推測される。現在実際に投与を実施しているのは、自院で退院した児を対象に投与を行っている周産期センターの小児科あるいは新生児科が多い。しかし、これ

らの周産期センターが、他院で出生した児をどの程度受け入れて投与を実施することが可能かは、各施設の個別の要因に大きく依存する。したがって、事前に地域の周産期センターと投与の実態と受入れ状況の情報を交換し、十分に意志の疎通を図っておくことが重要である。図2に早産児のパルビズマブ投与対象者の全国の人数を示す。在胎期間33~35週の児は絶対数として多いので、各地域で対応システムを整える必要がある。

■ ■ ■ おわりに

早産児のRSV感染症は重症化する可能性が高いが、現在抗ウイルス抗体を用いることによって、その危険性をある程度予防できる。これらの予防措置が必要な児には、保護者に対する適切な情報提供とともに、実際に対応できるシステムを各地域および施設の実情に応じて構築する必要がある。

文 献

1) McIntosh K: Respiratory Syncytial Virus, in Viral Infections of Human, eds Evans AS, Kaslow RA, pp691-711. Plenum Publishing Co, New York, 1997.
2) Navas L, Wang E, de Carvalho V, et al: Impro-

ved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr 121: 348-354, 1992.

177

3) Institute of Medicine, Division of Health Promotion and Disease Prevention: New Vaccine Development Establishing Priorities Vol.1.
4) Saijo M, Ishii T, Kokubo M, et al: Respiratory syncytial virus infection in lower respiratory tract and asthma attack in hospitalized children in North Hokkaido, Japan. Acta Paediatr Jpn 35: 233-237, 1993.
5) 武内可尚, 仁志田博司, 藤村正哲: 未熟児のRSウイルス感染に関する前方視的臨床疫学調査. 日本小児科学会雑誌 107: 888-904, 2003.
6) The Impact-RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 102: 531-537, 1998.
7) Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, et al: Results of

clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. Pediatr Int 48: 362-368, 2006.
8) Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, et al: Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. J Pediatr 151: 34-42, 2007.
9) パルビズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会: RSVウイルス感染症の予防について(日本におけるパルビズマブの使用に関するガイドライン). 日本小児科学会雑誌 106: 1288-1292, 2002.
10) Kusuda S, Takahashi N, Saitoh T, et al: A survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high risk infants in Japan. Pediatr Int 2010(Epub ahead of print).