

## 原著

人工呼吸管理後に離脱症候群をきたした  
乳児百日咳の 1 例越 智 史 博<sup>1)</sup> 林 正 俊<sup>1)</sup>

**要旨** 日齢 48 の男児が咳嗽とチアノーゼを主訴に入院した。無呼吸発作のため、ミダゾラム、フェンタニルで鎮静し人工呼吸管理した。Piperacillin sodium (PIPC), clarithromycin (CAM), γグロブリン投与により呼吸状態は安定した。抜管後に離脱症状が出現し、再度、人工呼吸管理を要した。2 回目の抜管後はミダゾラムの漸減中止により離脱症状は消失した。乳児百日咳では長期の人工呼吸管理を要することが多く、全身麻酔薬の急速な減量、中止による離脱症候群の発症に注意する必要がある。離脱症候群でみられるけいれんやそれに伴う無呼吸は乳児百日咳においてもみられるため、鑑別は困難であり発症予防が重要である。

## はじめに

新生児や乳児の百日咳は症状が非特異的で重症化しやすく、無呼吸発作、けいれん発作などの合併症のために人工呼吸管理を要する症例も少なくない。人工呼吸管理中の小児には鎮静、鎮痛が必要不可欠であるが、総投与量や減量方法によっては離脱症候群を引き起こし得る<sup>1)</sup>。今回、人工呼吸管理後に離脱症候群をきたした乳児百日咳の 1 例を経験したので報告する。

## 1. 症 例

**症例**：日齢 48 の男児。

**主訴**：咳嗽，チアノーゼ。

**周産期歴・既往歴**：在胎 37 週 0 日に経膈分娩で仮死なく出生。出生体重 2,542 g。

**家族歴**：祖母が入院 3 週間より咳嗽が持続し

ていた。同胞なし。

**現病歴**：入院 2 週間前から咳嗽が出現した。症状は徐々に悪化し、咳嗽後に口唇チアノーゼが出現したため、当科入院前日に紹介医に入院した。血液検査で白血球数 20,960/ $\mu$ l, CRP 陰性であった。同日夜間に咳き込み、SpO<sub>2</sub>が 70% 台に低下したため、当院に救急搬送された。

**入院時現症**：活気に乏しくぐったりしており、肋骨弓下および肋間に陥没呼吸を認めた。Whoop を伴わない staccato 様咳嗽を十数シリーズ繰り返した (reprise)。鼻汁、鼻閉はなかった。体温は 37.0°C, 血圧 110/72 mmHg, 心拍数 152 回/分, 呼吸数 40 回/分, SpO<sub>2</sub> 100% (FIO<sub>2</sub> 0.4) であった。両側肺にて湿性ラ音を聴取し、咽頭の発赤を認めた。両側眼瞼は浮腫状であった。

**検査所見 (表 1)**：白血球数は 22,060/ $\mu$ l と上昇しており、リンパ球が 79% を占めていた。CRP

**Key words**：百日咳，人工呼吸管理，離脱症候群，ミダゾラム，フェンタニル

1) 愛媛県立中央病院小児科

〔〒790-0024 松山市春日町 83〕

表 1 入院時検査所見

一般検血		血液ガス (静脈血)	
<u>WBC</u>	<u>22,060/<math>\mu</math>l</u>	pH	7.385
Neutr	14.5%	pO <sub>2</sub>	35.2 mmHg
Lymph	<u>79.0%</u>	pCO <sub>2</sub>	43.4 mmHg
RBC	364 万/ $\mu$ l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.4 mmol/l
Hb	12.2 g/dl	BE	0.7 mmol/l
Plt	54.7 万/ $\mu$ l	血清学検査	
生化学		<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> IgM	<8 倍
AST	46 IU/l	マイコプラズマ/PA	<40 倍
ALT	38 IU/l	百日咳凝集素価	
LDH	310 IU/l	<u>東浜株 (ワクチン株)</u>	<u>80 倍</u>
BUN	4.8 mg/dl	<u>山口株 (流行株)</u>	<u>10 倍</u>
Cr	0.20 mg/dl	ウイルス検査	
<u>Na</u>	<u>118 mEq/l</u>	インフルエンザ A/B 抗原	陰性
<u>K</u>	<u>6.0 mEq/l</u>	鼻汁 RS ウイルス抗原	陰性
<u>Cl</u>	<u>89 mEq/l</u>	細菌検査	
CRP	<0.01 mg/dl	尿中肺炎球菌抗原	陰性
Glu	82 mg/dl	咽頭培養	Nomal flora
プロカルシトニン	<0.5 ng/ml	血液培養	陰性

異常値に下線を示す。

およびプロカルシトニンの上昇は認めなかった。また、Na 118 mEq/l と低 Na 血症をきたしていた。血液ガスでは CO<sub>2</sub>の貯留は認めなかった。百日咳凝集素価が東浜株 (ワクチン株) 80 倍、山口株 (流行株) 10 倍であり、第 15 入院病日には東浜株 640 倍、山口株 320 倍に上昇した。なお、祖母も東浜株 320 倍、山口株 160 倍と上昇していた。患児の咽頭培養、鼻腔培養、血液培養から有意な細菌は検出されなかった。胸部 X 線では右上肺野に軽度の無気肺、肺門部の気管支周囲に淡い浸潤影、肺野全体に過膨張所見を認めた。

**臨床経過 (図) :** 百日咳と診断し、PIP (110 mg/kg/day)、CAM (10 mg/kg/day)、 $\gamma$ グロブリン (300 mg/kg/day) の投与を開始した。痙攣発作後に無呼吸発作を頻発し、迷走神経反射に伴う心拍数低下も認めため、人工呼吸管理を開始した。鎮静にミダゾラム (0.1 mg/kg/hr) とフェンタニル (0.5  $\mu$ g/kg/hr) を使用した。入院時に認めた低 Na 血症は補液量の制限 (50 ml/kg/day) により、第 2 入院病日に正常化した。人工呼吸管理にて CO<sub>2</sub>の貯留や末梢循環不全の出現なく、呼吸循環動態が安定したため、第 8 入院病日に全身麻酔薬を中止し抜管した。第 9 入院病日に激しく啼泣し顔面が

紅潮した後、5 分間の強直性けいれんが出現した。眼球偏位や心拍数低下は認めず、けいれんは自然に消失した。その際の頭部 CT、脳波検査では異常は認めなかった。第 12 入院病日に痙攣発作、無呼吸発作が出現したため、アミノフィリン (4 mg/kg/day) 投与開始した。しかし、徐々に無呼吸発作が頻発するようになったため、再度人工呼吸管理を開始した。鎮静にはミダゾラムとフェンタニルを用いた。人工呼吸管理開始後、呼吸循環動態は速やかに安定した。頭部 MRI や脳波検査では異常所見は認めなかった。第 21 入院病日に鎮静を中止し抜管した。抜管後、嘔声はなかったが甲高い泣き声を呈し、透明な水飴様の粘稠な口腔内分泌物を認め、頻回の吸引が必要な状態であった。第 22 入院病日に脈拍数が 180~190 台に増加するとともに無呼吸発作と強直性けいれんが群発した。ジスキネジー、上肢優位の舞踏アテトーゼといった不随意運動、静止時振戦、末梢冷感も出現し、不安興奮状態となった。その際の脳波検査、頭部 CT では明らかな異常は認めなかった。また、テオフィリンの血中濃度は 4~5  $\mu$ g/ml で推移しており、けいれんはジアゼパムの使用により速やかに消失した。先天性代謝異常症を鑑別するため

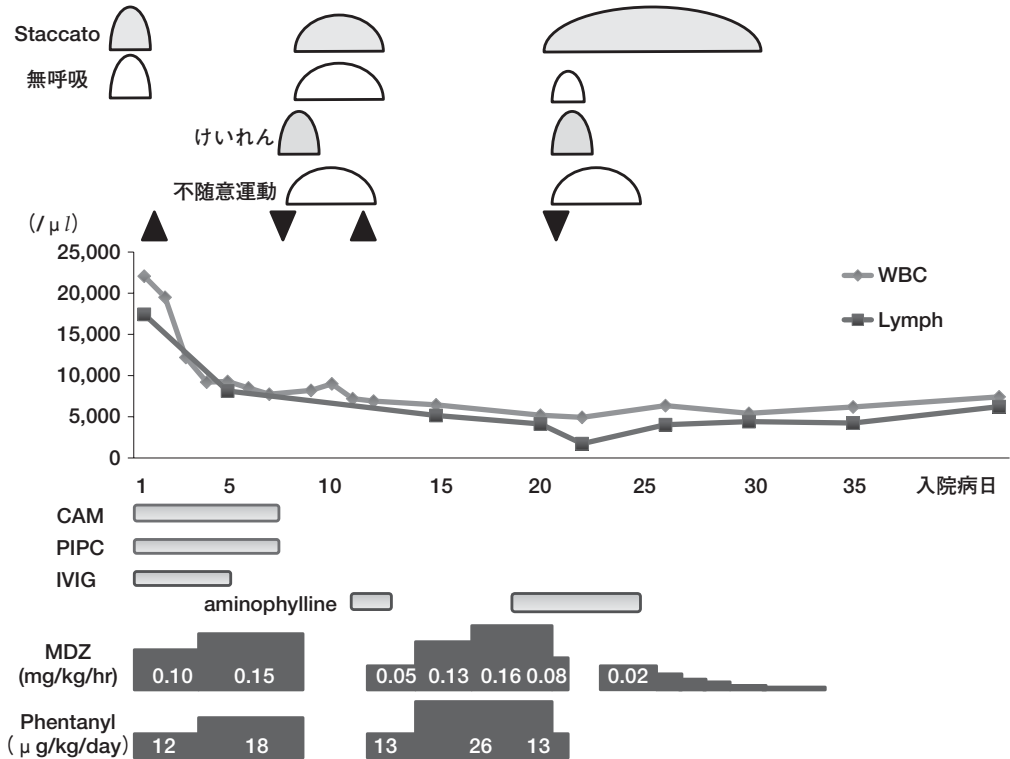


図 臨床経過

▲は気管内挿管, ▼は抜管を示す。

CAM : clarithromycin, PIPC : piperacillin sodium, IVIG : 免疫グロブリン大量静注療法, MDZ : midazolam

に、血中および尿中有機酸分析、タンデムマスコリーニングを実施したが異常はなかった。ミダゾラムの総投与量は約 200 mg (60 mg/kg)、投与期間は 20 日間 (9 日+11 日) であり、フェンタニルの総投与量は約 1.3 mg (0.38 mg/kg)、投与期間は 20 日間 (9 日+11 日) であった (表 2)。ミダゾラムおよびフェンタニルを急激に中止したことによる離脱症候群と診断し、第 23 入院病日よりミダゾラム 0.02 mg/kg/hr より開始したところ、脈拍数は正常化し、けいれん発作、不随意運動、無呼吸発作も消失した。第 26 入院病日よりミダゾラムを 1 日に 15% ずつ減量し第 34 入院病日に中止した。以後、無呼吸やけいれん発作の出現は認めていない。発達や発作の再発は外来で経過観察中である。

II. 考 察

乳児百日咳でのチアノーゼ、無呼吸、けいれん

の頻度はそれぞれ 68%, 52%, 4% と報告され<sup>2)</sup>、特に月齢 6 カ月未満の乳児は無呼吸の頻度が高い<sup>3)</sup>。ICU で人工呼吸管理を含む全身管理を必要とした症例の平均月齢は 1.5 カ月と報告されている<sup>3)</sup>。岸本らの乳児百日咳 46 例における重症化危険因子の検討によると、低月齢 (<3 カ月)、基礎疾患の存在、無呼吸の出現、入院時白血球数 (>20,000/ $\mu$ l)、入院時リンパ球数 (>15,000/ $\mu$ l)、CRP 頂値 (>1.0 mg/dl) が重症化の危険因子としてあげられている<sup>4)</sup>。また、林下らは搬入時の白血球数 40,000/ $\mu$ l 以上、LDH 450 IU/l 以上の症例は 1 週間以上の人工呼吸管理を要したと述べている<sup>5)</sup>。本症例では、生後 48 日、無呼吸の出現、入院時白血球数 22,060/ $\mu$ l、入院時リンパ球数 17,427/ $\mu$ l、CRP 頂値 1.51 mg/dl と重症化の危険因子を満たし、16 日間 (7 日+9 日) の人工呼吸管理を要した。

人工呼吸管理した乳児百日咳の症例では、人工

表 2 薬物投与量と離脱症候群の発症リスク

		離脱症候群の 発症リスク	本症例
ミダゾラム	総投与量 投与期間	60 mg/kg 以上 特になし (長期間)	約 200 mg (60 mg/kg) 20 日間 (9 日+11 日)
フェンタニル	総投与量 投与期間	2.5 mg/kg 以上 9 日間以上	約 1.3 mg (0.38 mg/kg) 20 日間 (9 日+11 日)

(文献 7, 8)より引用)

表 3 離脱症候群の臨床症状

	中枢神経系興奮	消化管機能障害	自律神経障害
オピオイド	筋緊張亢進, ミオクローヌス, 異常動作, 運動失調, 散瞳, 甲高い泣き声, 病的な Moro 反射の出現または亢進	嘔吐, 嘔気, 下痢, 食欲低下	多呼吸, あくび, くしゃみ, 高血圧
ベンゾジアゼピン	筋攣縮, 号泣, しかめっ面, 神経過敏, 幻覚, 幻聴, 見当識障害, けいれん, 運動障害, 不眠, 不安, 振戦, ふるえ, 頭痛, 気分不快, 焦燥感, 知覚過敏, 知覚異常	(不明)	頻回の吸引を必要とする状態
オピオイドとベンゾジアゼピン	振戦, 不安, 動揺, 号泣, 興奮, 不眠, 睡眠障害, 舞踏アテトーゼ (特に上肢)	(不明)	発熱, 発汗, 頻脈

文献 6, 9, 10) を一部改変し記載した。本症例でみられた症状には下線を示す。

呼吸器から離脱後に無呼吸が出現するかどうか経過観察する必要がある。人工呼吸器から離脱した後は全身麻酔薬による呼吸抑制を考慮し比較的早期に全身麻酔薬を減量, 中止する傾向にあるが, 急速な中止は離脱症候群を引き起こす<sup>1)</sup>。人工呼吸管理のためミダゾラムで鎮静した小児における離脱症候群の発生頻度は 35% (年齢 6 カ月~14 歳), フェンタニルで 57% (年齢 7 日~22 カ月, 平均 6 カ月) と報告されている<sup>6~8)</sup>。乳児百日咳の患児において, 人工呼吸器から離脱後に無呼吸やけいれんが出現した際には, 他の臨床症状や全身麻酔薬の使用期間, 投与量を考慮し, 百日咳による症状なのか離脱症候群による症状なのかを鑑別する必要がある (表 3)。

本症例の人工呼吸管理後の神経症状の原因として, 百日咳脳症, 低酸素性虚血性脳症, 浸透圧性脱髄症候群, てんかん, 代謝性疾患, 離脱症候群などがあがる。百日咳脳症, 低酸素性虚血性脳症に関しては, 頭部 CT, 頭部 MRI, 脳波検査が正常であり, 麻痺や筋緊張の異常も出現しなかったことから否定的と考えた。

低 Na 血症は脱水所見がない点, 腎機能正常な

点, 低浸透圧血症 (225.7 mOsm/kg) を認めた点から SIADH (syndrome of inappropriate secretion of ADH) に起因するものと判断した。低 Na 血症の急激な Na 補正は浸透圧性脱髄症候群を引き起こすため, 一般的に血清 Na 濃度が 120 mEq/l に達するまで 3% NaCl の持続投与 (4~6 時間) とフロセミド 0.5~1.0 mg/kg の投与を行い, その後は 24~48 時間で緩徐に補正する方法が選択されることが多い。本症例では 1 日補液量を維持水分量の 1/2~2/3 程度 (50 ml/kg/day) に制限し細胞外液型輸液製剤 (Na 濃度 130 mEq/l) を補液した。その結果, 6 時間で血清 Na 濃度は 125 mEq/l と上昇し利尿もついていたため, 3% NaCl による Na 補正を中止した。第 2 入院病日には 135 mEq/l に改善した。血清 Na 値が回復するまでけいれんは出現せず, 頭部 MRI でも異常所見は認めなかったことから, 浸透圧性脱髄症候群の合併は否定的と考えた。

また, 間代性けいれん, 無呼吸発作を起こす良性家族性新生児/乳児けいれんは各種検査では異常を認めないため, 鑑別は困難である。本症例においても同疾患の合併は否定できず, 発達やけい

れんおよび無呼吸発作の出現を経過観察する方針とした。

第 22 入院病日以降のアミノフィリン投与中のけいれんは、アミノフィリンがけいれんを増悪させた可能性は否定できず、けいれん発作時のテオフィリン製剤投与の適応は慎重に判断する必要があると考えられた。

本症例では、ミダゾラム、フェンタニルの総投与量、投与期間ともに離脱症候群の発症リスクを満たしており、離脱症候群をきたす可能性が高かった<sup>7,8)</sup>。さらに、離脱症候群で出現する臨床症状<sup>6,9,10)</sup>とも合致しており、ミダゾラム、フェンタニルの急速な中止に伴う離脱症候群の可能性が高いと考えた。ミダゾラムをはじめとするベンゾジアゼピンによる離脱症候群の特徴的的症状として知覚障害があるが、乳児では正確に判断できない。さらに、ミダゾラム、フェンタニルともに同様の離脱症状が出現するため、どちらの薬剤による症状なのかは判別できなかった。

全身麻酔薬は一般的に 5~7 日以内の投与期間であれば 6~8 時間ごとに毎回投与量の 10~15% ずつ減量し、3~4 日以内で中止することが推奨されている。さらに長期間投与した場合はより緩徐に 12 時間ごとに 2~4 週間をかけて減量することが推奨されている<sup>1)</sup>。本症例ではミダゾラムを 0.02 mg/kg/hr と極少量より再開し 11 日間かけて漸減中止したところ、離脱症状は出現しなかった。

乳児百日咳では長期の人工呼吸管理を要することが多く、全身麻酔薬の投与期間も長期になるため、離脱症候群の発症に注意を払う必要がある。離脱症候群でみられるけいれんやそれに伴う無呼吸は乳児百日咳においてもみられる症状であり、

鑑別は困難であるため、発症予防の重要性が示唆された。

## 文 献

- 1) 羽鳥文麿：小児人工呼吸管理と鎮痛・鎮静。人工呼吸 22：16-23, 2005
- 2) Bhatt P, et al：Increasing rates of infants hospitalized with pertussis. *Tenn Med* 100：37-39, 2007
- 3) Gordon M, et al：Clinical and microbiologic features of children presenting with pertussis to a Canadian pediatric hospital during an eleven-year period. *Pediatr Infect Dis J* 13：617-622, 1994
- 4) 岸本健治，他：乳児百日咳 46 例の臨床的検討—重症化危険因子の抽出—。日本小児呼吸器疾患学会雑誌 19：122-129, 2008
- 5) 林下浩士，他：人工呼吸管理を必要とした百日咳症例 11 例の検討。日本小児救急医学会雑誌 4：161-165, 2005
- 6) Ista E, et al：Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics：a literature review. “Assessment remains troublesome”. *Intensive Care Med* 33：1396-1406, 2007
- 7) Katz R, et al：Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 22：763-767, 1994
- 8) Fonsmark L, et al：Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 27：196-199, 1999
- 9) Pétursson H：The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction* 89：1455-1459, 1994
- 10) Schöpf J：Withdrawal phenomena after long-term administration of benzodiazepines. A review of recent investigations. *Pharmacopsychiatria* 16：1-8, 1983

---

**A patient with infantile pertussis who developed withdrawal syndrome due to rapid tapering of sedatives after mechanical ventilation**

Fumihiko OCHI, Masatoshi HAYASHI

*Department of Pediatrics, Ehime Prefectural Central Hospital*

We report the case of a 48-day-old male infant with pertussis who required mechanical ventilation. He was treated with piperacillin sodium (PIPC), clarithromycin (CAM), and intravenous gamma globulin for pertussis, and was sedated with midazolam and fentanyl for the maintenance of mechanical ventilation. After cessation of mechanical ventilation, rapid tapering of the sedatives resulted in a withdrawal syndrome. However, withdrawal symptoms in our patient gradually disappeared by slow tapering of midazolam. In young patients with pertussis who need mechanical ventilation and sedation, it is important to be aware of the possibility of a sedative withdrawal syndrome, and necessary steps need to be taken for its prevention.

(受付：2010年10月26日，受理：2011年3月16日)

---

**第21回日本小児リウマチ学会総会・学術集会**  
**テーマ 「こどもたちの未来と笑顔のために」**

会 頭：三好麻里

事務局：兵庫県立こども病院リウマチ科

事務局長：安部信吾

会 期：2011年10月14日（金）～16日（日）

会 場：神戸国際会議場 3F

演題募集：オンラインにて公募いたします。 ※筆頭演者は本学会員に限ります。

募集期間：2011年6月8日（水）正午～7月13日（水）正午

詳細は下記学会 Web サイトに 2011年5月下旬掲載いたします。

奮ってご応募いただきますようお願い申し上げます。

学術プログラム（予定）：1）特別講演

2）シンポジウム

3）一般演題（口頭発表，ポスター発表）

4）ランチョンセミナー，実演セミナー

5）JIA 研修会

その他：懇親会，企業展示，ドリンクサービス

運営事務局：株式会社オフィステイクワン 担当：山下美紀代

〒461-0004 名古屋市東区葵 3-12-7 あおいビル 2F

TEL：052-930-6145 FAX：052-930-6146

E-mail：praj21@cs-oto.com

URL：http://www.cs-oto.com/praj21

---