

## 遷延する代謝性アシドーシスと早産児骨減少症の過剰前景化

長 崎 拓

**要旨：**各種生理機能（呼吸・循環・排泄・消化・分解・統合機能）が不十分なまま出生する早産児は、我々が無意識的に自明だと考えている状態の再帰的（反省的）認識を促す存在であり、満期産<早期産<子宮内発育不良児（small for date; SFD）とその未熟性には直線的安全性が認められます。骨代謝領域においてはその未熟性は早産児骨減少症として知られ、新生児医療従事者は早期より骨形成材料（Ca, リン, ビタミンD）の補充を意識したケアを提供しています。多くの場合、早産児特有な文脈を踏まえてケアに注意していますが、今回その認識を反省させられた症例を下記に示します。

**キーワード：**早産児, 早産児骨減少症, 代謝性アシドーシス

**【症例】** 在胎29週3日 730g 女児. アプガースコア6点（1分）・8点（5分）

**【母体合併症】** 高血圧（腎動脈狭窄症でカテーテル治療歴）定期内服薬なし

**【家族歴】** 特別なし

**【現病歴】** 近医産婦人科より胎児子宮内発育遅延のため母体搬送後、母体高血圧管理困難のため母体適応で緊急帝王切開となる。

**【臨床経過】**

～ day10 経腸栄養確立まで数日を要するため、静脈栄養療法併用しながら徐々に経口摂取量を増加した。日齢10、無事輸液療法は中止でき、早産児特有な急性期合併症（呼吸障害・脳室内出血・動脈管開存症）は幸い認めず順調に経過していた。

day14 初回定期採血（二週毎の血算・生化学・尿生化学）施行、結果は下記。  
Ca 9.1mg/dl, IP 4.8mg/dl, ALP 2590 IU/L, 尿 Ca/cre 0.21, %TRP 98.9%

ALP値の上昇を確認後、ビタミンD（アルファロール）内服を開始した。

ALP, 骨代謝（骨吸収）の指標。ALP >1200 ~ 1500IU/Lが内服開始の目安

day28 2回目定期採血施行、結果は下記。  
Ca 9.1mg/dl, IP 3.9mg/dl, ALP 3298 IU/L, 尿 Ca/cre 1.03, %TRP 90.3%

十分な哺乳量（180 ~ 200ml/kg/日）でも骨形成に不足しがちな無機質（Ca, IP）の補充を追加的に開始した。

day41 3回目定期前日であったが、酸素需要の悪化・皮膚色・活気不良でベッドサイド血液ガス分析施行、結果は下記。  
PH 7.17, PCO2 31mmHg, HCO3 11.3mmol/L, BE -15.8, AG (anion gap) 13.7

徐々に代謝性アシドーシス補正（重炭酸補充）後、下記まで改善。  
PH 7.23, PCO2 35mHg, HCO3 14.7mmol/L, BE -11.9, AG 12.7

day42 3回目定期採血+血液ガス分析施行、結果は下記。  
Ca 8.7mg/dl, IP 5.1mg/dl, ALP 4194

IU/L, 尿 Ca/cre 1.94, %TRP 72.6%  
PH 7.24, PCO<sub>2</sub> 40mmHg, HCO<sub>3</sub>  
17.1mmol/L, BE-9.6, AG 11.9, 尿 PH 5.5

Ca, リン補充中でも骨代謝指標の悪化傾向を認め, 下記のような考察下, 左手根骨 Xp 撮影を実施 (写真)



< %TRP の著しい低下について >

① PTH 作用による IP 排泄亢進反映の場合 (Ca, viD 不足をトリガーとして)

尿 Ca/cre 値の上昇; ViD 作用不足による腎性 Ca 漏出の結果 → 対応は viD 増量

② PTH 作用と無関連な場合 (P 再吸収障害: 尿細管機能障害)

尿 Ca/cre 値上昇: viD 過剰による尿中 Ca 排泄亢進の結果 → 対応は viD 中止

解釈次第で治療方向性が真逆になるため, 手根骨レントゲンを評価した.

骨吸収亢進所見である橈骨遠位端の flaring, cupping を認め, viD 増量した.

(0.2 μg/kg/日)

day47 4 回目定期採血 (2 週毎では不十分と考え 1 週後) 施行, 結果は下記.  
PH 7.28, PCO<sub>2</sub> 49mmHg, HCO<sub>3</sub>

23.0mmol/L, BE -4.1, AG 6, 尿 PH 7.5  
Ca 8.7mg/dl, IP 5.7mg/dl, ALP 2868  
IU/L, 尿 Ca/cre 0.24, %TRP 85%

ViD 増量後, ALP・尿 Ca/cre・%TRP 改善傾向. しかし遷延する AG 正常代謝性アシドーシス・アルカリ尿の所見から, 背景に尿細管性アシドーシスを疑い病型判断のため尿中アニオンギャップ測定実施.

尿中 Na 121mmol/L, K 29mmol/L, Cl 88mmol/L, 尿中 AG=121+29-88>0  
酸排泄障害型 (遠位) と考えクエン酸製剤 (ウラリット) 開始.

day55 5 回目定期採血施行, 結果は下記.  
PH 7.34, PCO<sub>2</sub> 44mmHg, HCO<sub>3</sub>  
23.7mmol/L, BE -2.1, AG7.3, 尿 PH 8.0  
Ca 8.8mg/dl, IP 5.8mg/dl, ALP 1882  
IU/L, 尿 Ca/cre 0.7, %TRP 88.5%

day66 6 回目定期採血施行, 結果は下記.  
PH 7.35, PCO<sub>2</sub> 45mmHg, HCO<sub>3</sub>  
24.8mmol/L, BE -1.0, AG3.2, 尿 PH 7.5  
Ca 9.4mg/dl, IP 5.4mg/dl, ALP 1192  
IU/L, 尿 Ca/cre 0.3, %TRP 97.5%

day77 7 回目定期採血施行, 結果は下記.  
PH 7.35, PCO<sub>2</sub> 50mmHg, HCO<sub>3</sub>  
27.6mmol/L, BE 1.5, AG 2.4, 尿 PH 8.0  
Ca 9.4mg/dl, IP 5.8mg/dl, ALP 1215  
IU/L, 尿 Ca/cre 0.3, %TRP 96.5%

5 回目定期以降は検査間隔を 1 ~ 2 週間毎, 検査項目には血液ガス分析を含めクエン酸内服量 (2 ~ 3mmol/kg/日) を体重増加に合わせ調整するが, 体重増加著しく単位体重あたりの薬用量は緩徐に減少傾向にあった. しかし酸塩基平衡は保たれ, 骨代謝指標である血清 Ca, IP, ALP, また尿中 Ca/cre, %TRP は徐々に正常化した. ①薬用量減少で

も酸塩基平衡が保たれること、②尿 PH 5.5 (day42) が暫定診断である遠位尿細管性アシドーシスと両立するのか、③内服中止を含め暫定診断の妥当性判断目的に琉球大学付属病院へ紹介した。転院先ではクエン酸製剤を1週毎に減量し、中止後もアシドーシスの再燃は見られなかつた。退院後も外来フォローされ尿 PH7.0～8.0とアルカリ尿の持続はあるが、酸塩基平衡障害は存在せず遠位尿細管性アシドーシスは否定された。

### 【考察】

生理的未熟性を特徴とする早産児・低出生体重児は出生後各種機能障害を呈するが、この場合の機能障害は「機能喪失」ではなく、「機能未獲得」を意味し、呼吸・循環・代謝・排泄・消化機能と多岐にわたる配慮が求められる。骨代謝領域での機能障害は、早産児骨減少症 'osteopenia', 'rickets of prematurity' として古くから知られ<sup>(1)</sup>、生後哺乳による無機質(カルシウム、リン)摂取量が子宮内でのそれに比べ少ないことを背景とする。不足しがちな無機質強化を目的とした母乳添加剤や早産児用人工乳が現在では利用可能であり、新生児医療現場では広く用いられている。また腎排泄領域における酸塩基平衡機能も不十分であり、十分な栄養摂取にも関わらず体重増加不良な児の存在を契機に代謝性アシドーシスが確認され<sup>(2)</sup>、酸排泄能の未熟性が指摘され<sup>(3)</sup>、摂取内容に依存した酸塩基平衡破綻を来しやすい背景がある<sup>(4,5,6)</sup>。このような早産児特有な文脈を踏まえていても本症例の経過に対する解釈には反省すべき点がある。

早産児出生に伴うトラブルは生後1週以内に大部分が経験される(呼吸障害・頭蓋内出血・動脈管開存・腸管壊死)が、本症例の初期経過は順調であり軽症バイアスに囚われた。結果、ALP異常高値(2500 IU/L超)を、続く内服(ビタミンD)開始後の検査結果が予想に反することをバイアスゆえに過小評価している。

経腸栄養によるタンパク負荷量増加に伴う代謝性アシドーシスは、早産児特有に見られる経過だが、進行速度及び程度に対する警戒も結果的に薄くなっ

ている。代謝性アシドーシスの早期から尿中Ca・リン排泄亢進が認められ骨吸収とアシドーシスの関係性が指摘されているが<sup>(7)</sup>、ビタミン製剤内服後の予想に反する検査結果の時点で血液ガス分析を施行していれば、酸塩基平衡破綻に気付く契機はあったのではないかと反省される。腎疾患患者における慢性的な代謝性アシドーシスと骨病変との関連に関する報告は多いが、本症例も早産児骨減少症として普段対応する場合に比べ腎排泄機能の極度な未熟性を背景とした代謝性アシドーシスがベースとなり骨吸収がより強調されていたのではないかと考えられた。

想定と異なる経過や問題を前に、それが現医療行為の不徹底、あるいはその限界に起因するかの区別は大切であり、前者であれば「徹底」が、後者であれば「代替」が求められる対応となる。今回、極度な遷延する代謝性アシドーシスの鑑別に振り回されることになったが、その根本は検査計画を含めた現医療行為の不徹底に還元されるものであったと思われる。勉強不足を背景に、自分の知らない稀な疾患の鑑別に容易に飛びつく傾向があるが、不徹底と限界の見極めが迷路に陥らないための心構えではないかと思う。

バイアスと無関連な医療はあり得ないが、同じ早産児でも未熟性にはスペクトラムがあり、それに合わせた検査項目及びタイミングの微調整が求められる重要性を、そして限界と飛躍する前に現医療行為の不徹底を反省する重要性を改めて認識した。

### 【参考文献】

- (1) Brook OG, et al : Metabolic bone disease in preterm infants. Arch Dis child, 60:682-685, 1985
- (2) Teng RJ, et al : Late metabolic acidosis in low-birth-weight babies:report of four cases. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi, 32:233-8, 1991
- (3) Kalhoff H, et al : Increased renal net acid excretion in preterm below 1,600g body weight compared with prematures and

small-for-date newborns above 2,100g on  
alimentation with a commercial preterm  
formula. *Bio Neonate*, 66:10-5, 1994

- (4) Kalhoff H, et al : Modified cow's milk  
formula with reduced renal acid load  
preventing incipient late metabolic acidosis  
in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol  
Nutr*, 25:46-50, 1997
- (5) KalhoffH, et al : Food mineral composition  
and acid-base balance in preterm infants.

*Eur J Nutr*,46:188-95, 2007

- (6) Rochow N, et al : Fortification of breast  
milk in VLBW infants: metabolic acidosis is  
linked to the composition of fortifiers and  
alters weight gain and bone mineralization.  
*Clin Nutr*, 30:99-105, 2011
- (7) Kalhoff H, et al : Renal excretion of calcium  
and phosphorus in preterm infants with  
incipient late metabolic acidosis. *J Pediatr  
Gastroenterol Nutr*, 33:565-9, 2001