

呼吸管理に関する研究

呼吸障害におけるアルカリ療法の副反応に関する実験的研究

関西医科大学小児科学教室

松 村 忠 樹
杉 本 健 郎

研究目的

1961年, Usher^①が呼吸窮迫症候群(以下RDSと略す)のacidosisに対して重曹によるアルカリ療法を提唱して以来, その効果は一般に認められ普及している。

ところが, 1972年, 齋藤^②は低出生体重児の剖検において, RDSで死亡した症例に脳室内出血が多くみられ, 特に重曹療法を行った症例に多発していると報告し, 1974年には, Simmonds^③らがその出血は重曹療法による高ナトリウム血症によるものと報告し, 従来のアルカリ療法に大きな警鐘を与えた。

高ナトリウム血症による頭蓋内出血に関しては, 1959年のFinberg^④らや, 1960年のSotos^⑤らによって実験的に証明されている。

今回の研究はこれらの実験を基礎に, 現在広く用いられている7%重曹が, 実験的に果して頭蓋内出血を惹起するか否か, もし惹起するものなら, その条件や解剖学的部位, さらに脳毛細血管の組織学的変化を明らかにし, 今後, 臨床的に安全かつ有効なアルカリ療法は具体的にどのような投与方法によるのかを追究する。

研究方法

①幼若動物を用いた実験。1~1.5kg, 12羽の家兔(Japanese white rabbits)に約1700mOsm/Lの高浸透圧のSodium Bicarbonateを耳静脈より持続的に死亡するまで18~60ml/kg/hrの速度にて点滴を行った。採血は大腿動脈にカテーテルを留置し, 30分毎と死亡直前にpH, pCO₂, PO₂, 血漿浸透圧を測定した。この

測定には, それぞれILメーター, Fiske浸透圧計を用いた。組織学的検索は死亡直後に開頭し脳をとりだし正中縦断断面を入れ, 一方より光学顕微鏡用切片をとり, 他方より電子顕微鏡用切片をとり, 前者は10%ホルマリン固定後H&E染色にて, 後者は前頭葉皮質部, 海馬, 線状体付近の3ヶ所よりブロックをえ, 2%グルタルアルデヒド, 2%オスミウム酸にて二重固定を行い観察した。

②新生仔を用いた実験。30~80gの分娩後2日以内の家兔に1700mOsm/LのSodium Bicarbonateを腹腔内に体重100gあたり1ml(2羽), 3ml(4羽), 5ml(3羽), 10ml(7羽)の割にて急速(30秒以内)注入をおこなった。組織学的検索は, 死亡直後に断頭し, 生存例は2時間後に断頭し巨視的観察とともに組織学的検索を行った。

研究結果

① 幼若動物を用いた実験

図1は血漿浸透圧とpHの関連を示す。全例が死亡直前に380mOsm/L以上の高浸透圧を示し, 11例は420mOsm/L以上を示した。pHの動きは320mOsm/Lより430mOsm/Lの間でアルカリ性に強く傾いた後, 全例に死亡直前までにpHが低下してきている。このことは, 図2に示されているpCO₂の持続的上昇カーブに裏付けされる。

各個体あたりの総点滴量は30~60ml/kgであるが, 今回の実験では18~60ml/kg/hrの点滴速度も含め頭蓋内出血との関連は認めなかった。

考 察

形態学的検索結果は、巨視的な頭蓋内出血は、12例中11例にみられ、その全てが、テント下の硬膜下出血であった。具体的な血管の出血部位は内大脳静脈と大脳静脈の移行部付近でヒトではガレン静脈相当部ではないかと思われた。光学顕微鏡的には、巨視的に出血が認められなかった例も含めて、全例に微小血管周囲への血清成分の滲出や、出血がみられ、場所は海馬領域に目立った。なお脳室内出血は、巨視的には1例のみであったが、光学顕微鏡的には12例中、上記を含め5例に認めた。しかし詳細な出血源は今回の実験条件では確認できなかった。

電子顕微鏡的観察では、血管内皮細胞の一般的な shrinkage, 基底膜の膨化等の変化とともに、血管内成分が血管外領域へ滲出し、いわゆる浮腫状変化を示している。しかしこれらの変化は血管周囲のみに限られていた。さらに同図右下にみられる様に血管内皮細胞の Tight Junction が、拡大しているのがみられる。

実験中の症状は12例中6例に瘻れんがみられ、その殆んどが瞳孔不同を伴う片側瘻れんがみられた。

② 新生仔を用いた実験

実験方法に記載した通り、現在まで総計16羽のみの実験例数では明瞭な結論には至らないが、結果のみ記載する。2時間後、即ち最高浸透圧に到達するに十分な時間まで生存しえたのは、16例中9例で、その内訳は1ml/100gで2/2例、3ml/100gで3/4例、5ml/100gは0/3にて生存例なく、10ml/100gは4/7例生存した。しかし、この結果は巨視的出血との関連とは薄く、1ml/100gは2例ともテント下出血と脳表の硬膜下出血とともに脳室内出血がみられた。5ml/100g、10ml/100gは全例にテント下出血を認め、脳室内出血は3/10例認めたが、3ml/100gは1/4のみ同部位の出血を認めたのみであった。なお一部電顕的観察を行ったが、その限りでは幼若動物の実験と同様の変化とともに、血管周囲に限らず、殆んど全視野にわたって浮腫状変化がみられ、この変化は3ml/100gの生存し巨視的に出血を認めなかった例にも認められた。

幼若動物を用いた実験の図1、図2に示されたpCO₂上昇に伴うpHの低下傾向は1分子の Sodium Bicarbonate が $\text{Na}^+ + \text{HCO}_3^- + \text{H} \cdot \text{Buf} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{Buf}^- + \text{H}_2\text{CO}_3$, $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ の反応をして1分子のCO₂を形成するためと考えられ、Ostrea^⑥(1972)が実験的に指摘したように、閉塞性換気障害のある個体に対しては、CO₂が十分排泄されず、結果的にアシドーシスがより増強することも考えられ、臨床的に呼吸性アシドーシスの場合、適当な換気がなく、重曹を用いることはかえって危険であるという傍証と考える。

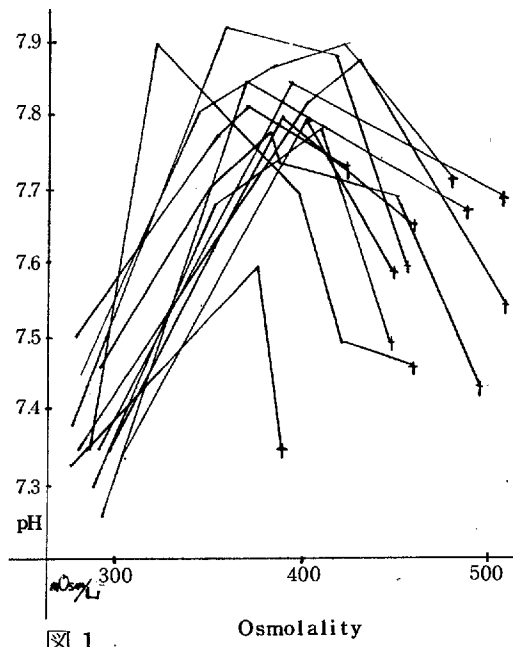
幼若動物を用いた実験の形態学的検索は、18~60ml/kg/hr という臨床的立場からすると、かなり急速注入でも、380mOsm/L という高浸透圧でないと死亡には至らないことを示しているが、新生仔実験では、例数が少ないこともあるが、1ml/100gの腹腔内注射にて2時間という時間内には死亡に至らなかったが、開頭時に明瞭な硬膜下出血等が確認されたことは、新生仔という未熟さが増すことにより、出血の危険性が増すことは、この事実からも明白である。

電子顕微鏡的観察結果は基本的に血管内の高浸透圧による細胞内脱水が関与し、血管内皮細胞が shrinkage をおこし、Tight Junction より血管外へ血管内成分が滲出したのではないかと考えられるが、この変化であれば、Rapoport^⑦(1972)のいう可逆的変化であるが、基底膜の変化などをみると、大きな出血には至らなくとも、脳血管壁にび漫性の不可逆的変化がおこる可能性を示唆している。

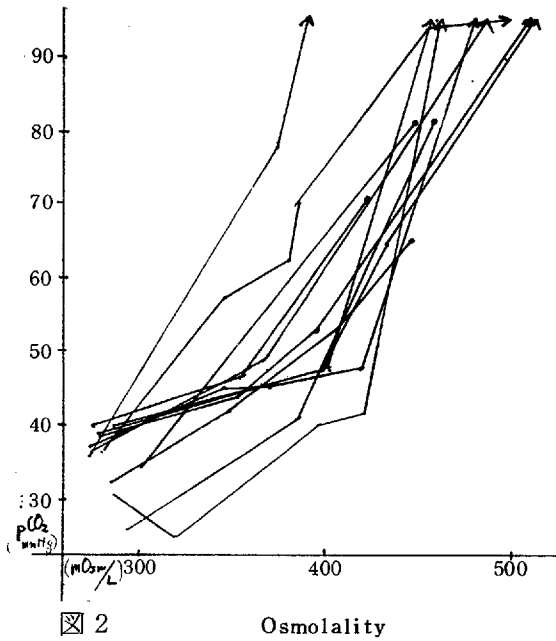
これらの事実から、新生児、ことに未熟児を扱うものはアシドーシスの改善に安易に重曹溶液を大量、あるいは急速注入にて用いることなく、動脈血ガス分析、電解質等の経時的チェックはもちろんのこと、換気についても十分注意したうえで使用すべきであろう。

参 考 文 献


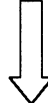
1. Usher, R. A. : The respiratory distress syndrome of prematurity. *pediatr. Clin. North Am.*, 8:525, 1961.
2. 斎藤 脩 : 呼吸窮迫症候群の剖検所見から。小児科臨床, 28:735, 1972.
3. Simmons, M. A. et al. : Hypermnatremia and intracranial hemorrhage in neonates. *N. Engl. J. Med.*, 291:6, 1974.
4. Finberg, L et al. : pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states. II. *Pediatrics* ; 23 : 46, 1959.
5. Sotos, J. F. : Studies in experimental hypertonicity. I. *Pediatrics*, 26:925, 1960.
6. Ostrea, E. M. et al. : The influence of bicarbonate administration on blood pH in a "closed system", clinical implication. *J. Pediat.*, 80: 671, 1972.
7. Rapoport, S. I. et al. : Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.*, 223 : 323, 1972.



☒ 1



☒ 2

 **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用 
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

研究目的

1961年, Usher が呼吸窮迫症候群(以下 RDS と略す)の acidosis に対して重曹によるアルカリ療法を提唱して以来, その効果は一般に認められ普及している。

ところが, 1972年, 斎藤 は低出生体重児の剖検において, RDS で死亡した症例に脳室内出血が多くみられ, 特に重曹療法を行った症例に多発していると報告し, 1974年には, Simmonds らがその出血は重曹療法による高ナトリウム血症によるものと報告し, 従来のアルカリ療法に大きな警鐘を与えた。