

新生児期脳浮腫の治療に関する実験的臨床的研究

関西医大小児科

松 村 忠 樹
安 原 昭 博
里 内 浩 浩
杉 本 健 郎

研 究 目 的

新生児の種々の中枢神経系障害はしばしば死因につながり、救命し得ても脳障害を遺す。無酸素性脳障害頭蓋内出血など多くの新生児中枢神経障害には脳浮腫が合併し、脳圧の亢進を伴い、原病の予後を増悪させている。

本研究は新生児期の脳浮腫の最も適切な治療法を実験的に検討し、これを臨床に応用することを目的としている。

研 究 方 法

1. 高張液療法に関する検討。(安原、杉本担当)

1 Kgの幼若家兎の静脈内に各種の高張液を持続注射し、血液浸透圧を経時的に測定する一方で、脳幹網様体を100 Hzの電気で刺戟して得られるarousal reaction 覚醒反応を大脳皮質と海馬から脳波として描画し、またevoked muscular discharge 誘発筋放電を上肢、下肢から記録して脳幹網様体の刺戟閾値を連続観察した。家兎死亡時の脳について形態学的に観察を行った。

2. ステロイド療法に関する検討(里内担当)

受胎19日目の妊娠母ラットの腹腔を開き子宮動脈を2分間圧迫して血流を止め、1分間開放する操作を5回繰返し、計10分間の虚血性無酸素症を起させる。閉腹後自然分娩をさせる。新生仔を経時的に実験に供した。観察事項は①乾燥法による脳水分量、②脳重量、③脳の蛋白含量、④DNAへの³H-thymidineの取り込み、⑤RNAへの¹⁴C-orotic acidの取り込みおよび⑥体重の推移などである。

無酸素症ラット新生仔(A群)、対照新生仔(C群)の2群について、更にプレドニソロン投

与群と非投与群に分けて比較した。プレドニソロン投与群は出生当日より20 mg/Kg/day, 50 mg/Kg/dayを6日間連日投与した。

実 験 成 績

1. 高張液については10%グリセロール(2000mOsm/L), 20%マニトール(1400mOsm/L), 20%グルコース(1200mOsm/L), 4.64%食塩水(1300mOsm/L)および7%重曹液(1666mOsm/L)について実験を行った。

血液浸透圧はいずれも直線的な上昇をきたしたが、グリセロールによる上昇が最著明であった。家兎死亡時の血液浸透圧は上記高張液中グリセロールが最も高く555mOsm/Lを示し(図1参照)マニトールは452mOsm/Lであった。家兎死亡の原因はいずれも頭蓋内出血と思われた。

電気生理学的研究の結果は図1に総括した。高張液の連続静注はすべて家兎に頭蓋内出血(ICH)をきたし、ブドウ糖を除き、他の溶液はいずれも死亡前にすでに中枢神経(この研究では中脳)の機能の障害を来すことが判った。電気生理学的に機能の障害をきたすと思われる高浸透圧血症のレベルは7%重曹液で320mOsm, マニトールで400mOsm, グリセロール450mOsm/Lであった。

2. ステロイド療法に関する検討。(里内)

A群(Anoxia群)のラット新生仔の脳水分量は93.28%(9例平均)で、C群(Control)の90.34%に比較して有意差をもって増加していた。すなわち脳浮腫を結果していることを確かめた。A群ならびにC群新生仔の体重発育に及ぼすプレドニソロンの影響を観察したところ両群とも有意に体重増加は悪く生後7日頃に認められるgrowth

spart は認められなかった。

脳重量についてはプレドニソロンの投与は有意差を示さなかった。脳の蛋白量についても同様の成績であった。

A群, C群とも出生第1日目から第6日まで, 脳のDNA, RNAを分離して, 24時間前に腹腔内に注射した ^3H -thymidine, ^{14}C -Orotic acidの取り込みを測定した。表(1)にC群, A群, A群に $20\text{mg}/\text{Kg}$ を投与した群, $50\text{mg}/\text{Kg}/\text{day}$ を投与した群について測定した放射能取り込みの実カウント数の平均値を列記した。まだ研究中であり表(1)は今までに得られた成績のみである。プレドニソロン投与は明らかにDNA, RNAの代謝を抑制していた。

考察と結論

新生児期には無酸素症, 分娩外傷, 頭蓋内出血など中枢神経系の障害をきたす頻度が高く, いずれの場合にも脳浮腫と随伴して脳圧亢進をきたしている。脳浮腫と脳圧亢進は常に一次病変の増悪をきたすので, 脳浮腫の治療は救急的処置として実施しなければならない。

脳浮腫の治療には, ①hypocapnea ($\text{PCO}_2 < 27\text{ torr}$) ②髄液排除 ③高張液の静注 ④低体温, および⑤ステロイド療法などが行われているが, 新生児期にはこれらの治療にも実施上制約がある。この中で比較的实施しやすい高張液療法とステロイド療法について実験的に検討した。高張液の中では10%グリセロールが最も中枢

神経系の機能を障害することが少く, 安全な高張液であることを証明することができた。臨床的に使用する場合の基準を次の如く定めて, 現在脳浮腫の治療に使用している。

新生児期には $5\text{ ml}/\text{Kg}$ を1時間かけて単味で使用する。注射には微量輸液装置を利用する。グリセロールは6時間でほぼ完全に代謝されるので1日4回まで必要に応じて反覆できる。血液浸透圧は最高で $320\text{ mOsm}/\text{L}$ であった。幼児期には $10\text{ ml}/\text{Kg}$ を用いる。新生児期に $10\text{ ml}/\text{Kg}$ を投与すると $320\text{ mOsm}/\text{L}$ 以上の血液浸透圧を短期間きたすことがある。

次にステロイド療法であるが, ステロイドは確かに無酸素症による脳浮腫に効果を示したが, 一方体重増加の不良, 脳組織のDNA, RNAの代謝の抑制があり, 全体的に言って必ずしも好ましい治療法ではないとの印象を得た。ステロイドの新生児期投与については既に中枢神経機能の障害, 胸腺細胞の減少, 免疫反応の低下, ラント病などの副作用が論議されている。最近では新生児期にステロイド療法を受けた小児は生後1才から5才の間に中耳炎や肺炎に罹患することが多いという報告があり, 免疫機能が長年に亘って障害を受けることが認められている。

昭和55年度の本研究は未完であるが, 現在までに得られた成績から, 新生児期の脳浮腫には10% glycerol solution $5\text{ ml}/\text{Kg}/\text{hr}$ の投与が最良と思われる。

図1 Arousal reaction and ICH

Drugs	Threshold		ICH	Osmolality at Death
	EEG	EMG		
Sodium Bicarbonate (7%)	↗	↗	+	441.9
Sodium Chloride (4.64%)	↗	↗	+	491.7
Glucose (20%)	→	→	+	479.0
Mannitol (20%)	→	↘	+	452.8
Glycerol	↗	↗	+	555.0

表1のa

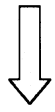
Uptake of ^3H - Thymidine in DNA of New Born Rat Brain Tissue (actual counts)

groups	day 1	2	4	6
control	20185 (n=4)	13920 (n=5)	18048 (n=6)	20019 (n=4)
anoxia	18806 (n=4)	24835 (n=3)	16361 (n=3)	17332 (n=2)
anoxia Pr. 20mg		10879 (n=2)		9615 (n=2)
anoxia Pr. 50mg		5249 (n=2)		7435 (n=3)

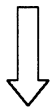
表1のb

Uptake of ^{14}C -Orotic Acid in RNA of New BORN Rat Brain Tissue (actual counts)

	day 1	2	4	6
control	13570 (n=4)	19574 (n=4)	9615 (n=2)	10707 (n=3)
anoxia	11754 (n=4)	18308 (n=4)	7203 (n=3)	10456 (n=2)
anoxia Pr. 20mg		13888 (n=2)		9457 (n=2)
anoxia Pr. 50mg	4425 (n=2)	12455 (n=3)		7375 (n=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

新生児の種々の中枢神経系障害はしばしば死因につながり、救命し得ても脳障害を遺す。無酸素性脳障害頭蓋内出血など多くの新生児中枢神経障害には脳浮腫が合併し、脳圧の亢進を伴い、原病の予後を増悪させている。

本研究は新生児期の脳浮腫の最も適切な治療法を実験的に検討し、これを臨床に応用することを目的としている。