

マウス胎仔による新生児仮死に対する 保温と薬物療法の検討

東北大学医学部産科婦人科学教室（主任 九嶋勝司教授）

研究生 松 永 文 雄

概要 新生児仮死蘇生に対する保温の影響と薬物療法の効果を検討するために、妊娠マウスを用いて子宮への血流を一定時間遮断することによつて仮死におちいらせた胎仔について、環境温度の差および各種の薬物の投与によつて、その蘇生率がどのように変るかをみた。低温環境では蘇生率は有意に低下した。また血流遮断中は低温におき娩出後は高温においたものは、分娩の前後共に高温においた対照群にくらべて、蘇生率は有意に高かつた。

麻酔剤および交感神経遮断剤の投与は蘇生率を低下させた。低体温および麻酔剤は低酸素状態に対する抵抗力を強くするが、仮死蘇生そのものには不利な条件となると考えられた。

テラプテク、ビタカンファーの投与が最も蘇生率を上昇させた。ATP、ノルアドレナリンも有意に蘇生率を上昇させた。

過酸化水素水、チトクロームC、エホチール、ネオンネジン、ロベリン、レジブホゲン、ガングリオシッド、10%ブドウ糖の仮死仔への投与、および20%ブドウ糖、5%重曹水、チトクロームC、ATPの母体投与では対照と有意差がなかった。

I. はしがき

新生児仮死の予防と治療に万全を期することは新生児死亡を少くし、又児の将来における各種の後障害を防止するために重要である。

仮死児に対する保温の問題は、循環機能を充め呼吸中枢の興奮性を充めるために保温が必要であるという従来の考えに対して、低酸素状態にある仮死児を暖めることは細胞機能を賦活し、酸素需要を充めるので良い結果をまねかないとして低温保持を唱える説もあつて、更に検討の余地がある。

また、仮死治療の一手段である薬物療法についても多数の報告がみられるが、その殆んどを占める臨床成績は対照との比較検討が容易でないことからしばしば客観性に乏しいものとなり、又薬物療法はどの程度に行なうかという点も論議の多いところである。

私は新生児仮死蘇生に対する保温の影響と薬物療法の効果を客観的に検討する為の一方法として、妊娠マウスの子宮血流を遮断して胎仔を仮死におちいらせ、環境温度の差及び各種薬物の投与によつてこれらの仮死胎仔の蘇生率がいかに変化するかを比較検討した。

II. 実験材料及び方法

オリエンタル繁殖用固形飼料NMFを用いて飼育繁殖させた体重25g以上の純系 dd 系成熟雌マウスを用い、一夜成熟雄マウスと同居させ、翌日を妊娠第1日とした。妊娠第19日目に固定開腹し、次の実験を行なつた。

I. 温度差による蘇生率の変化

A) 分娩後の環境温度差

(i) 子宮切開により分娩させた胎仔を直ちに32~34℃の保育器内に入れて、1時間後に生死の仔数をそれぞれ数えた。

(ii) 同様 25℃の環境温度で観察した。

(iii) 同様 20℃の環境温度で観察した。

尚、生死の別は一目瞭然で、生きている仔は鮮紅色を呈し、活発に四肢躯幹の運動と呼吸運動を行ない、胸部は肺が吸気によつて白く膨張しているのが透見でき、時には啼声も発するのに対し、死亡した仔は暗赤色で自発運動も全くなかつた。又生死の判定を切開分娩後1時間後に行なつたのは、自発呼吸を数回行なつたが蘇生するには至らずに死亡する仔があり、1時間後には生死の別が明瞭となるからである。妊娠マウスはすべて未産の

ものを用いた。又胎仔 100匹の平均体重は妊娠19日目 1.204 g, 自然分娩当日 1.195 gであつたので, 実験には 1.1 g 以上の仔を用い, 1.1 g 未満の仔は未熟仔として除外した。

B) 子宮血流遮断後の環境温度差

(i) 子宮血流を25分間遮断した後に切開分娩し, 32~34°Cの環境温度で1時間後に生死仔数をそれぞれ数えた。

(ii) 同様 25°Cで観察した。

(iii) 同様 20°Cで観察した。

尚血流遮断は両側の卵巣動静脈及び子宮動静脈を含む全ての血管を妊娠子宮と共に子宮頸部で絹糸による一括結紮を行なつた。又遮断時間を25分間としたのは対照の蘇生率が50%前後になるように時間をとつたためである。血流遮断中の温度の影響を同一にするために遮断中はすべて32~34°Cの環境においた。

C) 血流遮断中の温度差

(i) B) の (i) を対照とした。

(ii) 血流遮断中の25分間は胎仔を入れたまま子宮を摘出して20°Cの環境におき, 切開分娩後は32~34°Cの環境においた。

II. 薬物投与実験

A) 仮死仔に対する薬物投与

I. のB), (i) を対照とし, これと同様に25分間血流遮断後に子宮切開で分娩させた胎仔に次の薬物をそれぞれ腹腔内注射し, 32~34°Cの環境温度内で1時間後に生死の仔数をそれぞれ数えた。

- (i) クロールプロマジン (2 mg/kg)
- (ii) テラプチク (5 mg/kg)
- (iii) ビタカンファー (10mg/kg)
- (iv) ロベリン (3 mg/kg)
- (v) レジブホゲニン (0.8mg/kg)
- (vi) エホチール (10mg/kg)
- (vii) ネオシネジン (0.4mg/kg)
- (viii) ノルアドレナリン (0.5mg/kg)
- (ix) 10%ブドウ糖 (50cc/kg)
- (x) 3% H₂O₂水 (25cc/kg)
- (xi) チトクロームC (30mg/kg)
- (xii) ATP (50mg/kg)
- (xiii) ガングリオシッド (1 g/kg)

B) 母体に対する薬物投与

血流遮断前に母体の尾静脈より静注し, 25分間遮断し

た後に切開分娩させた仔数を32~34°Cの環境温度内で1時間後に生死の仔数をそれぞれ数えた。

(i) 20%ブドウ糖, 遮断直前 (4 cc/kg)

(ii) 同, 遮断15分前 (4 cc/kg)

(iii) 5%重曹水, 遮断直前 (4 cc/kg)

(iv) チトクロームC, 遮断直前 (30mg/kg)

(v) ATP, 遮断直前 (50mg/kg)

(vi) ペントバルビタールソーダ, 遮断5分前 (30mg/kg)

III. 実験成績

I. 温度差による蘇生率の比較 (第1表及び第1図)

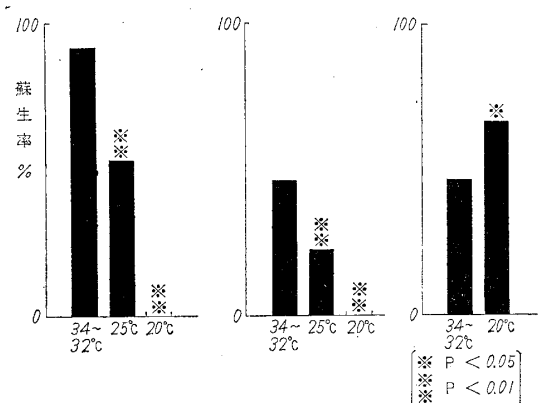
切開分娩させた胎仔は32~34°C, 25°C, 20°Cの各環境温度での蘇生率は, それぞれ92.3, 54.0, 0%と低温の方がはるかに悪かつた。又酸素欠乏時の低温についても同様に25分間血流遮断後の蘇生率を比較すると, 32~34°Cの45.5%に対して25°Cでは22.2%, 20°Cでは0%と明

第1表 温度別蘇生率

	仔総数	蘇生数	蘇生率%
A) 切開分娩後環境温度別			
34~32°C	52	48	92.3
25°C	66	36	54.0※※
20°C	46	0	0※※
B) 25分間血流遮断後環境温度別			
34~32°C	90	41	45.5
25°C	54	12	22.2※※
20°C	48	0	0※※
C) 血流遮断中20°C 切開分娩後 34~32°C			
	50	33	66.0※

(※) $P < 0.05$
(※※) $P < 0.01$

第1図 温度別蘇生率



A) 切開分娩後環境温度別蘇生率 B) 25分間血流遮断後環境温度別蘇生率 C) 血流遮断中の環境温度別蘇生率

昭和42年7月1日

松 永

641—13

らかに低率であつた。これらはそれぞれ推計学的に1%の危険率で有意であつた。

又血流遮断中20°Cの低温におき、切開分娩後は32~34°Cの環境においたものは、対照の45.5%に対し66.0%と遮断中低温の方が良い成績を得た。これは5%危険率で有意であつた。

Ⅱ. 薬剤投与による蘇生率 (第2表, 第2図)

第2表 薬剤投与による蘇生率

薬剤名		投与量/kg	仔総数	蘇生数	蘇生率%
対 照			90	41	45.5
仮死仔腹腔内注射	H ₂ O ₂ 水	3 %25cc	50	24	48.0
	チトクローム C	30mg	74	40	54.0
	A T P	50 //	57	37	64.9※
	エホチール	10 //	54	30	55.6
	ネオシネジン	0.4 //	56	34	60.7
	ノルアドレナリン	0.5 //	46	31	67.5※
	ロベリン	3 //	53	32	60.3
	ビタカンファー	10 //	48	39	81.2※※
	テラプチック	5 //	51	46	90.2※※
	レジブホゲニン	0.8 //	51	30	58.8
血に流静遮断前母体	クロールプロマジン	2 //	93	13	13.9※※
	ガングリオシッド	1000 //	50	22	44.0
	10%ブドウ糖	50cc	60	32	53.3
	20%ブドウ糖(15分前)	4cc	60	34	56.6
	〃 (直前)	4 //	51	27	52.9
	5 %重曹水	4 //	57	29	50.9
	ペントバルビタール	30mg	53	5	9.4※※
	チトクローム C	30 //	54	25	46.2
A T P		50 //	50	25	50.0

(※ P<0.05)
(※※ P<0.01)

a) 麻酔剤, 交感神経遮断剤

ペントバルビタールソーダ母体投与及びクロールプロマジン仮死仔投与では蘇生率はそれぞれ9.4%, 13.9%と対照の45.5%に比して有意の低値を示した (P>0.01)。

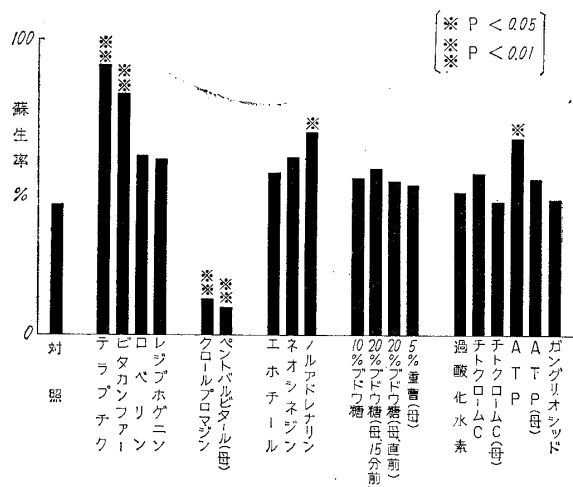
b) 中枢興奮剤

テラプチック及びビタカンファー仮死仔投与ではそれぞれ90.2%, 81.2%と有意の蘇生率上昇を認めた (P<0.01)。しかしロベリンでは60.3%, レジブホゲニンでは58.8%であり共に推計学的有意差はなかつた。

c) 交感神経興奮剤

ノルアドレナリン投与による蘇生率は67.5%, エホチ

第2図 薬剤投与による蘇生率



ール及びネオシネジン投与ではそれぞれ55.6, 60.7%であり, ノルアドレナリン投与群にのみ有意差がみられた (P<0.05)。

d) 代謝環境改善

10%ブドウ糖仮死仔腹腔内注射では蘇生率53.3%, 又20%ブドウ糖の血流遮断前母体投与では直前投与で52.9%, 15分前投与で56.6%であり, 5%重曹水母体投与では50.9%であつた。いずれも対照と有意差がなかつた。

e) その他の薬剤

仮死仔に対するA T P投与で蘇生率は64.9%と有意の上昇をみた (P<0.05)。しかしチトクロームC, 過酸化水素水, ガングリオシッドではそれぞれ54.0, 48.0, 44.0%で有意差がなかつた。又母体に対するA T P及びチトクロームC投与では50.0, 46.0%でこれも有意差が認められなかつた。

Ⅳ. 考 按

a) 温度の影響

この実験で用いたマウス新生仔は環境温度が低いほど蘇生率が悪く, 20°Cでは全部死亡している。これはマウスがもつとも未熟な状態で出生する種類の動物であつて, 未熟なものほど体温調節力に欠け, 保温が蘇生に不可欠であることを意味する。Himwich¹⁾は体温調節, 脳の酵素活性, 行動発達の面から出生時の各動物の中枢神経の成熟度の順は, モルモット>人>猿>兎>ラット, 犬, 猫の順であろうと述べている。人新生児も体温調節力は不十分であり, 又未熟児の場合は殊に保温が大切であると考えられる。しかしながら一方, 低酸素状態の下

では細胞活性を低下させ酸素需要を少なくする為に低体温が有利であることから、近年外科領域では低体温麻酔が一般化してきている。この点に関して小山田²⁾は成犬を用いて心血流を遮断した場合の各臓器、殊に脳の病理組織学的変化は、低体温においては常温のものにくらべてはるかに軽微であると報告している。新生児については、Miller³⁾が各種新生動物を用いて酸素遮断による生存時間をみる実験を行ない、低体温にするほど生存時間が延長することから、低体温は新生児仮死の際にもその生存時間を延長するだけでなく死亡率を減らすのに有効であろうと述べている。これに対し H. Abramson 編の *Resuscitation of the newborn infant*⁴⁾ には、Miller の述べる低体温が人の新生児仮死に有効かどうかは、まだ十分な対照をもった報告がないことを指摘し、さらに出生直後の新生児肺循環の確立にはあるレベルの血圧が必要であるが、新生児の体温を下げると血圧も下降することから低体温が肺循環の確立には不利となることを強調している。Holland⁵⁾は仮死児は著しい低血圧を示すと述べ、Jäykkä⁶⁾は新生児が第1呼吸を営むと共に肺胞は次第に含気性となるが、この肺胞の拡張には肺胞血管の勃起拡張が必要だといっている。

著者の実験成績では無処置切開分娩群においても、血流遮断後切開分娩群においても、いずれも低温では蘇生率が悪く、20℃では全部死亡している。一方、血流遮断中のみ20℃の低温におき分娩後は32～34℃の高温とした群は、分娩の前後共高温に保った対照群にくらべて明らかに蘇生率が良い。

このことは、低体温の影響に関しては、仮死新生児を蘇生させる場合と、既に肺循環の確立した動物を低酸素状態におく場合とは全く逆の関係であつて、この両者は区別して考えるべきであることを示唆している。即ち低体温は低酸素状態に対する抵抗力を強め、酸素欠乏に長く耐える為には有利であるが、仮死児が呼吸を開始し、肺循環を確立する為には不利な条件となる。仮死蘇生には保温が良い結果をもたらす、殊に未熟な状態で生れる児にとっては不可欠の要素であると考えられる。

b) 麻酔剤及び交感神経遮断剤の影響

麻酔剤のほとんどは母体投与の際に胎児に移行し得るが、これも低体温と同様に胎児組織の物質代謝を低下させる作用がある。交感神経遮断剤も同様である。

Harer⁷⁾は無痛分娩の目的で母体にクロールプロマジン50mgを用いた場合、児は対照児に比して速かに正常呼

吸を開始する例が多く、仮死のために酸素を用いた例も少なかったと報告している。Miller³⁾は新生モルモットの酸素遮断実験でペントバルビタールソーダを注射した群が生存時間が延長することを認めている。又Goodlin⁸⁾はペントバルビタール静注麻酔を行なった後に妊娠家兔を殺して低酸素状態におちいらせた胎仔の蘇生器内での蘇生率は対照にくらべて有意に高かったことから、母体にペントバルビタール麻酔を行なうことは胎児アノキシアに対する防禦法として有効であると述べている。

著者の実験ではペントバルビタール、クロールプロマジン共に蘇生率を低下させた。前述の Goodlin の報告でも蘇生器に入れる前に自然呼吸を開始した仔数は麻酔群の方がはるかに少なかったとしている。即ち仮死蘇生に対する麻酔剤の影響は先に述べた低体温の場合と同様であつて、低酸素状態が持続している間は麻酔剤が胎児に作用して代謝を低下させ、蘇生させる時期にはその影響を除去し得れば良い結果が得られるが、もし蘇生の際にその影響が胎児に強く残っており、それを十分に除去する方法がなければ、低体温と同様仮死蘇生には悪い結果をもたらすものと考えられる。従つて麻酔剤を仮死予防或いは胎児アノキシアに対する防禦法として臨床上実際に用いるには非常な困難を伴うものであり、むしろ麻酔分娩時の仮死児の予後に関係する問題として今後更に検討が必要であらう。

c) 中枢興奮剤について

テラプチク、ビタカンファーが非常に良い結果を得た。新生児仮死に対する薬物療法としては呼吸中枢、血管運動中枢刺激作用の強いものが最も有効であると思われる。尚、テラプチクはマウス皮下注射 LD₅₀ 135mg/kg で中毒量と薬物量の間が広く安心して使用し得るといわれているが、著者の実験ではマウス仮死仔に対して20mg/kg腹腔注で67匹全部死亡しており、5mg/kg (1cc/3kg) で良い結果を得た。仮死児に対する大量投与は危険であると考えられる。人新生児では室岡⁹⁾もテラプチク過剰投与によるけいれんは児の状態をかえつて悪くするので0.5～1ccに止めるのが良いと述べている。

レジブホゲン¹⁰⁾は近年本邦で開発された強心昇圧呼吸興奮剤で呼吸中枢には直接作用するといわれる。木下¹⁰⁾等は仮死児に対し臍帯静脈より注射したところ、Apgar 指数¹¹⁾別の平均回復時間が短縮され92.5%に有効であつたと報告している。著者は仮死仔腹腔内注射をしたが蘇生率に有意の上昇は認められなかった。

ロベリンは頸動脈球の化学受容体に促進作用をもつ反射性刺激剤であり、その作用も甚だ不定で持続時間も短く時には危険な副作用を伴うことがあるので、多くの場合他の中枢興奮剤に劣るという¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。著者の実験でも有意の効果はなかつた。

d) 交感神経興奮剤について

エホチール、ノルアドレナリン、ネオシネジンはいずれもアドレナリンに関連する物質でその作用もアドレナリンに類似している。蛸崎¹⁵⁾等はエホチールを新生児仮死に用いて臨床効果を確認たと報告し、エホチールは仮死の呼吸麻痺を直接刺激するというよりは心機能を活発にし循環血流量を増加させるという意味で推奨されるといつている。著者の成績では三者共蘇生率を上昇させたが、推計学的に有意差を確認したのはノルアドレナリンだけであつた。

e) 代謝環境改善について

武田等¹⁶⁾は仮死児で著明なアチドーシスの亢進と血糖値の低下を認めている。Himwich¹⁷⁾等はインシュリン投与によりアノキシア後の胎児の生存時間が短縮すると述べ、Stafford¹⁸⁾等は逆にブドウ糖投与で延長することを認めている。更に Dawes¹⁹⁾²⁰⁾等はブドウ糖と炭酸ソーダの投与がアノキシア後の血液pHの低下を防止し生存時間を延長できると報告している。小林²¹⁾等も分娩直前に高張ブドウ糖を母体に投与すると児の皮膚色心拍などの点で有効であると述べている。

著者の実験では高張ブドウ糖及び重炭酸ソーダの投与でいずれも有意の効果はみながつた。仮死児の代謝環境を改善することは重要であるが、それ単独ではこの実験法のような仮死蘇生率を上昇させるには至らないものと考えられる。

f) その他の薬剤について

ガングリオシッドは脊椎動物脳灰白質に含まれる糖脂質で NANA (N-acetyl neuramic acid) の存在が特徴的である。Lowden²²⁾等はこの物質は脳組織の興奮状態を保持するのに関係があり、脳のアノキシア又はヒポキシアの状態ではそのNANA含有量が著明に減少すると報告している。著者は牛脳より抽出したガングリオシッドを用いたが蘇生率に上昇はみられなかつた。

Miller³⁾は新生モルモットの腹腔内にATP、過酸化水素をそれぞれ注射したところ、対照に比して酸素遮断中の生存時間が共に延長したと報告している。著者もATPと過酸化水素について、仮死マウス仔に体重当り

同量の投与を行なつたが、ATPでは有意に蘇生率が上昇したが、過酸化水素では有意差がなかつた。尚過酸化水素では死亡した仔が例外なく腹部が著明に膨満したままであることから、仮死児に対する過酸化水素腹腔内注射法は腹部膨満によつて胸部が圧迫される欠点があり、又 Miller も述べているごとく時に血管ガス栓塞の危険があるので臨床に利用し得るとは考えられない。

V. 結 論

新生児仮死蘇生について保温の影響と薬物療法の効果を客観的に検討する一方法として、妊娠マウスの子宮血流遮断によつて仮死におちいらせたマウス胎仔を用いて、環境温度差及び各種の薬物投与によつてその蘇生率がどのように変るかをみる実験を行ない、次の成績を得た。

1) 低温環境では蘇生率が悪く、20℃では全部死亡した。又血流遮断中のみ低温とし分娩後は高温としたものでは、分娩の前後共高温においた対照にくらべて蘇生率が有意に高かつた。即ち仮死蘇生には保温が必要であり、低体温はアノキシアに対する抵抗力を強くするが、仮死蘇生そのものには不利であると考えられた。

2) ペントバルビタール、クロールプロマジン投与は蘇生率を著明に低下させた ($P < 0.01$)。麻酔剤の使用は低体温と同様、仮死児を蘇生させる時期にその作用が減弱消失しているか、或いはその影響を除去し得る蘇生法がなければ、胎児アノキシアの防禦手段とはならないと考えられた。

3) テラプチク、ビタカンファーが最も蘇生率を上昇させた ($P < 0.01$)。仮死児に対する薬物療法としては、これらの速効性で強い中枢刺激作用をもつ薬剤が最も有効であつた。

4) ATP、ノルアドレナリンも蘇生率を上昇させた ($P < 0.05$)。

5) 過酸化水素、チトクロームC、エホチール、ネオシネジン、ロベリン、レジブホゲニン、ガングリオシッド、10%ブドウ糖の投与では対照と有意差がなかつた。

6) 20%ブドウ糖、5%重曹、チトクロームC、ATPの母体投与でも有意差がなかつた。

稿を終るにあたり、御懇篤な御指導と御校閲を賜つた九嶋勝司教授、安達寿夫講師に深く謝意を表します。

本研究の一部は昭和40年度厚生省医療研究助成金によるものである。

参考文献

- 1) *Himwich, H.E.*: Neurological and Psychological Deficits of Asphyxia Neonatorum, 141, 1958.
- 2) 小山田恵: 日外会誌, 64: 698, 1963. — 3) *Miller, J. A.*: 1) と同誌, 105, 1958. —4) *Abramson, H.*: Resuscitation of the newborn infant, 152, 1960. —5) *Holland, W.W. and Young, I.M.*: Brit. Med. J., 2: 1331, 1956. — 6) *Jäykkä, S.*: Acta Paediat., 46: Suppl., 112: 1, 1957. — 7) *Harer, W.B.*: Obst. & Gynec., 8: 1, 1956. —8) *Goodlin, R.C.*: Obst. & Gynec., 26: 9, 1965. — 9) 室岡一: 臨婦産, 17: 214, 1963. —10) 木下正一他: 臨婦産, 18: 73, 1964. — 11) *Apgar, V.*: Current Research in Anesthesia and Analgesia, 32: 260, 1953. —12) 額田晉他: 薬理学, 223, 1957.
- 13) 小沢光: 常用新薬の薬理, 436, 1962. —14) 小国親久他: 産婦の世界, 15: 420, 1963. — 15) 蛸崎要他: 臨婦産, 17: 309, 1963. — 16) 武田佳彦他: 小児科診療, 28: 1277, 1965. —17) *Himwich, H.E., Bernsten, A.O., Herrlich, H., Chesler, A. and Fazekas, J.F.*: Am. J. Physiol., 135: 387, 1942. —18) *Stafford, A. and Weatherall, A.C.J.*: J. Physiol., 153: 457, 1960. — 19) *Dawes, G.S., Mott, J.C., Shelly, H.J. and Stafford, A.*: J. Physiol., 168: 43, 1963. — 20) *Dawes, G.S., Jacobson, N.H., Mott, J.C., Shelly, H.J. and Stafford, A.*: J. Physiol., 169: 167, 1963. —21) 小林敏政他: 日産婦誌, 12: 226, 1960. —22) *Lowden, J.A. and Wolfe, L.S.*: Nature, 197, 771, 1963.

(No. 1979 昭41・9・5 受付)