

氏名・(本籍)	西澤 嘉四郎 (滋賀県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第70号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日	平成2年3月24日
学位論文題目	新生児低酸素性・虚血性脳障害に関する実験的研究 I. 組織学的変化について II. 代謝面の変化について

審査委員	主査 教授	挾 間 章 忠
	副査 教授	島 田 司 已
	副査 教授	半 田 譲 二

## 論文内容要旨

### 〔目 的〕

周産期医療の進歩により、近年、未熟児・新生児の生命的予後そのものは著しく改善した。しかし、中枢神経系の後障害なき生存という点では、なお多くの解決すべき問題が残されている。周産期に惹起される脳障害の多くは低酸素性・虚血性脳障害である。本研究は新生仔ラットに低酸素・虚血状態を惹起し、この脳を組織学的および生化学的に検索することにより、周産期低酸素性・虚血性脳障害の発生機序を解明する目的で行なわれた。

### 〔方 法〕

生後7日目のSD系ラットの左頸動脈を結紮した後、低酸素負荷(8%酸素:92%窒素)を2時間施行した。

組織学的検索:処置後3日、4週および8週後に脳を摘出し、パラフィン包埋後、冠状断連続切片を作製した。これらをHE、cresyl violet またはLFB染色し、光顕的に観察した。

生化学的検索:低酸素負荷時の血液ガス分析、脳組織内pH、脳内各部位の乳酸、ピルビン酸、ADPおよびATPの測定を行なった。血液ガス分析は左心腔よりヘパリン採血し、ABL2を用いて行なわれた。脳組織内pHはFET pHセンサーを大脳皮質内に留置し、pHモニターKR5000を用いて経時的に記録された。次に脳内代謝産物を測定するため、低酸素負荷中に経時的に断頭し、脳を摘出後、大脳新皮質、海馬、線条体、視床に分離した。これを3N過塩素酸にて除蛋白、NaHCO<sub>3</sub>にて中和し、検体とした。乳酸、ピルビン酸は、酵素法を、ADPおよびATPはH

PLCを用いて分離定量された。

さらに、局所脳血流の変化をみる目的で、経時的に左心室よりエバンス・ブルーを注入後直ちに断頭し、脳の前額断面の染色濃度につき観察した。

## 〔結 果〕

### I. 組織学的変化

処置後3日目には結紮側大脳新皮質、海馬、線条体、および視床において神経細胞の変性・壊死像がそれぞれ50%、66.7%、66.7%、33.3%に認められた。大脳新皮質では、一般に第3層および5+6層の神経細胞の壊死が著明であった。障害が中等度の例では、壊死を免れた神経細胞群と壊死部とが交互に、脳表に向かって放射状に配列していた。海馬の錐体細胞層ではCA1とCA3で障害が強かった。処置後4週および8週では、同一条件下での処置にも拘らず、脳障害の程度に著しい差がみられた。軽症例では上記各部位に大小さまざまなグリオースが形成されていたが、中等度以上のものでは結紮側大脳皮質に偽多小脳回や孔脳症が認められた。また視床と線条体では、グリオースの部位に石灰化を認めるものが存在した。しかしながら、非結紮側には、なんら有意な所見は認められなかった。

### II. 生化学的検索

血液ガス分析では、 $PO_2$ は低酸素負荷開始後15分より20～30 mm Hgを推移し、pHは緩やかに低下した。大脳皮質内pHは、非結紮側に比べて、結紮側が急激な低下並びに低値を示した。乳酸は血液中および脳各部位とも、低酸素負荷開始15分後より有意に増加した。ことに大脳新皮質と海馬においては、非結紮側に比べ結紮側で有意に高値となった。ビルビン酸は血中、脳内各部位ともに有意な変化は認められなかった。ADPも脳内各部位で有意な変化は認められなかった。ATPは、大脳新皮質（低酸素負荷開始30分と60分後）と海馬（低酸素負荷開始60分と120分後）において非結紮側に比べ結紮側で低下を示した。

### III. 局所の脳血流の変化

低酸素負荷直前では、結紮側と非結紮側との間に着色性の差は認められなかった。しかし、低酸素負荷60分目になると結紮側の脳室周囲の白質から側頭部皮質を中心に着色性の低下が認められた。低酸素負荷終了時には、大多数の仔ラットにおいて、左半球の海馬を含む皮質全体および視床の外側部で着色性の著明な低下が認められた。

## 〔考 察〕

低酸素状態になると、脳血流量が増加することは周知の事実となっている。ところで、本実験では、一側の頸動脈の結紮のみでは、副血行路を介し、結紮側の血流はよく保持されていたが、低酸素負荷により結紮側では脳血流が増加せず、むしろ相対的に低下し、脳虚血に陥ることが示唆された。

頸動脈結紮と低酸素負荷は、いずれも同一条件下で行なったにも拘らず、結紮側大脳の障害にかなりの差が生じたが、その原因としては側副血行路の個体差などが考えられる。結紮側大脳でみられた孔脳症や偽小脳回様所見はヒト周産期低酸素性・虚血性脳障害にも共通する所見である。

組織学的変化を認める部位と低酸素負荷2時間目の脳血流低下部位とはよく合致していた。しかし、大脳新皮質や海馬は、線条体や視床に比べ catabolism が著明に亢進していた。この catabolism の差は、本ラットにおける大脳皮質と基底核部の間にみられる障害の程度や質の差を反映するものとみなされる。

### 学位論文審査の結果の要旨

この研究は乳仔期早期のラットの一侧頸動脈を結紮した後、8%酸素と92%窒素の混合ガスで低酸素負荷を2時間行うことにより低酸素・虚血状態を惹起し、これをモデルとして周産期および新生児期の低酸素性・虚血性脳障害の発生機序を解明しようとしたものである。

著者らは、まず低酸素負荷時の脳血流の変化を色素注入により観察するとともに、大脳各部位のエネルギー代謝を生化学的に検索した。次いで低酸素負荷後の組織学的変化を経齡的に検索した。

局所脳血流は、一侧頸動脈の結紮のみでは明らかな変化を起こさないが、これに低酸素負荷を加えると負荷終了時に結紮側大脳皮質、線条体および視床の外側部で著明な低下があることを見いだした。

低酸素負荷中の大脳各部位のATP、ADP、乳酸、酪酸の測定では、大脳新皮質と海馬に於ては非結紮側に比べて結紮側で catabolism の亢進があるが、線条体と視床では結紮側と非結紮側で有意な差は認めなかった。

このような低酸素・虚血状態における脳局所性変化を反映し、組織学的には低酸素負荷後6時間目頃より結紮側の大脳新皮質、海馬、線条体および視床を中心に神経細胞の壊死・脱落を認めた。その後、障害が高度なものでは大脳皮質が広範な組織破壊に陥り、その結果として多嚢胞症や孔脳症が惹起されることを明らかにした。線条体や視床では限局性に石灰化を伴うグリオーシスを認めた。障害が比較的軽度なものでは、大脳皮質が部分的に放射状壊死に陥り、この部は後に偽小脳回または癡癡脳様状態に変化することを明らかにした。この大脳皮質の壊死巣では血管周囲の神経細胞は残存することを見いだしている。

著者らはこのような脳病理所見がいずれもヒトの周産期・新生児期の低酸素性・虚血性脳症で見られるものと共通することを明らかにするとともに、これらの脳病理所見、ことに局所性脳障害の程度や質が血液灌流やエネルギー代謝の局所的な差により左右されると結論している。本研究結果は今後の周産期医療に有益な示唆を与えるものと考え、医学博士の授与に値するものと判定した。