

(111)

氏名(生年月日)	吉 井 大 介
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1839号
学位授与の日付	平成10年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	³¹ P NMR スペクトロスコピーによる家兎新生仔の低酸素症における脳代謝の測定および脳波との比較
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 高桑 雄一, 伊藤 達雄

論文内容の要旨

〔目的〕

胎児、新生児の低酸素症は、脳性麻痺や癲癇などの脳組織に対する重篤な障害の主原因と考えられている。脳組織内における高エネルギーリン酸化合物を測定することは、脳細胞内のエネルギー代謝の変動を知る上で重要な指標となる。そこで、リン核磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)を用いて家兎新生仔の低酸素負荷さらに回復過程における脳内高エネルギーリン酸化合物と脳内pHの変動を測定し、同時に脳波、血液中酸素分圧(PaO₂)、血液中炭酸ガス分圧(PaCO₂)、血液中pHを測定することで、低酸素下およびその回復過程での脳内エネルギー代謝の変動と脳の機能に及ぼす影響との関連性について検討することを目的とした。

〔対象および方法〕

対象は約4~6週齢の家兎新生仔を用いた。気管内挿管による人工呼吸管理でFiO₂ 0.15の混合ガスを換気し、低酸素状態を作成し、30分経過したところで、FiO₂ 0.21の空気ガスを換気し回復過程を観察した。その間、MRSで脳内高エネルギーリン酸化合物(クレアチンリン酸(PCr), ATP, 無機リン酸(Pi))の相対変化と脳内pHおよび血液中pH, PaO₂, PaCO₂を測定した。脳波は周波数解析を行った。また、クレアチンリン酸と無機リン酸との比(PCr/Pi ratio)を算出し、ADP濃度の指標とした。

〔結果〕

PaO₂は低酸素負荷後30分で124.0±18.8mmHgから

ら66.8±14.3mmHgに低下し、低酸素終了後約20分で回復した。PaCO₂は低酸素負荷後、軽度な低下を示し、血液中pHは著明な変動を認めなかった。脳内PCrは低酸素後30分でコントロールレベル(100%)より68.8±11.0%に低下したが、低酸素終了後約20分で正常のレベルに回復した。脳内ATPは85.1±10.0%の低下にとどまり、低酸素終了後約50分で正常のレベルに回復した。脳細胞内pHは7.42±0.02から低酸素負荷後30分で7.25±0.05まで低下し、低酸素終了後約60分で正常のレベルに回復した。PCr/Pi ratioは低酸素後30分で1.9±0.3から0.9±0.3に低下したが、低酸素終了後約10分で正常のレベルに回復した。脳波周波数は、低酸素開始後約10分で主波成分が7Hzから4~6Hzの徐波優位となり、低酸素終了後も持続した。

〔考察〕

低酸素負荷における各変動を比較すると、ATPの低下に比較して、むしろPCrとPCr/Pi ratioの低下が著明であった。低酸素負荷に対してはPCr→Pi+Crに示すエネルギー代謝の活性が亢進するが、ATPの消費を補うためにPCr+ADP+H⁺→ATP+Crに示すcreatine kinase reactionが作用し、PCrとADPが多く消費され、さらに細胞内酸素供給不足によるpHの低下とH⁺の蓄積を相対的に抑制する効果が生じたと考えられた。脳細胞内エネルギー代謝とPaO₂の回復が比較的短時間であったことに対し、脳細胞内pHは回復までにほぼ60分を必要とし、さらに脳波が低酸素終了後約2時間、徐波成分を持続することから

も、脳細胞膜機能が障害され神経学的機能の障害が生じる可能性が考えられた。ヒト新生児の呼吸窮迫症候群、新生児痙攣の脳細胞内 PCr/Pi ratio が低値の時、予後が極めて悪いという報告がある。本実験の急性低酸素症も、PCr/Pi ratio の有意な低下を示していることより、脳細胞機能の障害および予後を推測する指標となることが考えられた。

〔結論〕

1. MRS を利用することで、非侵襲的に家兔新生仔

の急性低酸素症における脳内高エネルギーリン酸化合物および脳細胞内 pH の測定が可能であった。

2. 比較的短時間の低酸素負荷でも、脳エネルギー代謝は回復するが、脳細胞機能が障害され、脳波は徐波成分を持続し、神経学的機能障害に進行する可能性が考えられた。

3. 脳内高エネルギーリン酸化合物の測定、特に PCr/Pi ratio は脳エネルギー代謝の障害の程度および予後を予測する指標となると考えられた。

論文審査の要旨

新生児無酸素症性脳障害の病態を無侵襲的に評価するため、リン核磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用いて、家兔新生仔に対する低酸素負荷実験を行った。30分間の FiO₂ 0.15 の低酸素環境で、PCr/Pi がもっとも鋭敏に反応し、その程度は脳波の徐波・脳内 pH の低下とよく相関した。また、細胞内 pH の回復は60分まで延長し、比較的短時間の低酸素負荷でも脳エネルギー代謝が回復しても脳波の徐波成分は実験終了まで持続し、神経学的機能障害に進行する可能性が指摘された。

学術上、臨床上極めて価値のある論文である。

主論文公表誌

³¹P NMR スペクトロスコピーによる家兔新生仔の低酸素症における脳代謝の測定および脳波との比較

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第12号
1092-1098頁 (平成9年12月25日発行) 吉井大介

副論文公表誌

- 1) β -Stimulant により誘発されたと考えられる著明な肺水腫の1妊娠例。日産婦東京会誌 35(1): 35-38(1986) 吉井大介, 篠崎百合子, 井口登美子, 武田佳彦, 岩下光利, 田辺清男, 中林正雄, 坂元正一
- 2) 超音波画像診断情報による周産期診断学; 胎児発育。ペリネイタルケア 10(5): 385-390 (1991) 武田佳彦, 吉井大介, 高木耕一郎, 中林正雄
- 3) 胎内診断し得た Galen 静脈の動脈瘤の1例。日産婦東京会誌 39(2): 140-143 (1990) 塩崎美織子, 吉井大介, 吉岡美和子, 武田佳彦, 高木耕一郎,

岩下光利, 中林正雄, 新井敏彦, 仁志田博司, 神田進, 井沢正博

- 4) 脱落膜の Insulin-like Growth Factor 結合蛋白分泌に及ぼすステロイドホルモンの影響。エンドメトリオーシス研究会誌 11: 124-126 (1990) 松尾明美, 中山摂子, 吉井大介, 安達知子, 武田佳彦, 岩下光利, 坂元正一
- 5) 胎児房室ブロックの1剖検例: 母親の SS-A 抗体陽性との関連性について。東女医大誌 62(1): 84-90 (1992) 金田良夫, 付強, 豊田智里, 小林慎雄, 吉井大介, 武田佳彦, 岩下光利, 中林正雄
- 6) 酢酸リユープロレリン徐放性注射剤 (TAP-144-SR) の子宮内膜症に対する臨床的有用性の検討。臨婦産 46(9): 1140-1148 (1992) 松尾明美, 岩下光利, 中山摂子, 三室卓久, 瀬戸山琢也, 小林万利子, 工藤美樹, 吉井大介, 安達知子, 武田佳彦