

### (3) 脊髄障害をともなつた先天性脊椎奇形の成因に関する研究

大阪医科大学整形外科

小野村 敏 信

脊椎披裂を含む脊椎先天奇形の発生に関して胎生学的に研究し、また先天異常を有する脊椎の生後の發育過程を探り、また脊椎披裂のある場合に合併する脊髄の異常を明らかにする目的で、実験的奇形鼠による観察を試みた。

研究1 実験的脊椎奇形獣の作成と奇形脊椎の成長に関する研究

〔目的〕近年実験奇形学の分野では、種々の催奇性物質による脊椎奇形の発生についての研究がなされているが、奇形椎の発生病理、骨成長、それに基づく脊柱彎曲異常の進展状況等については未だ不明な点が多いのが現状である。そこで脊椎奇形を持つRatを実験的に作成飼育し、奇形椎の病態についての研究とともに、脊柱彎曲異常の種々の実験的研究に供するために実験を行った。

〔方法〕使用動物：Sprague-Dawley Rat (JCL)を使用した。これは無処置の妊娠母獣665匹の9179着床胚(うち死胚、687、75±3.3%)より仔獣の検討で、外表異常を持つものは41匹(0.5%)であり、脊椎奇形については、移行椎を含めても0.1%以下の自然発生率をもつにすぎないものである。

飼育状況：飼料は日本クレア社のOA-2を、飲水には水道水をあて、室温24±4°C、湿度40～70%に調整された部屋で飼育した。

使用薬剤及び投与方法：催奇物質として、奇形椎の発生頻度が比較的高く、他の体部異常をより伴わずに、又母獣及び仔獣の生存性の高いものを目的として、数種類のものを検討した結果、1959年Warkanyにより報告されている

methyl salicylate(半井化学社製 LD50, 2800mg/kg 家兎経口)を使用した。又投与方法は、発情期の雌を一夜雄と同居させ翌朝分離し、その際陰栓を発見し交尾を確認した場合、その日を妊娠0日と数え、奇形椎発生の感受期である妊娠7～10日めに上記薬剤を単回皮下に注射した。

まず予備実験としてRat22匹を用い、methyl salicylateをWarkanyの報告に準じ、0.2ml～2ml/kg量を投与した。次いで妊娠20日めに母獣を開腹し取り出した胎児について、外表奇形の有無と、Alizinin Red Sによる骨染色で骨格奇形の有無について検索したところ、処置後死亡或いは全胚が吸収されたものを除く12匹の母獣から108匹の胎児を得、そのうち24匹(総仔獣の22.2%)に脊椎奇形を認めた。尚、外表奇形を持つものは認めなかった。この結果を検討し methyl salicylate投与量を0.6ml/kgから処置後母獣の死亡及び死胚数が増加する1.0ml/kg迄と決め、次の実験に移った。

〔結果〕前述の方法で122匹の妊娠Ratに methyl salicylateを投与し、41母獣(33.6%)に自然分娩をみたが、産後共喰いのため仔獣が全て死亡したものを除くと、31匹の母獣から172匹の仔獣を得た。これらを飼育し、生後3週の離乳時に麻酔下でレ線撮影をおこない脊椎奇形の有無について検索した結果、12匹の母獣からの52仔獣中39匹(総仔獣の22.6%)に異常を認めた。尚12匹中10匹の母獣からの仔獣36匹は全て奇形椎を有していた。又外表奇形は1匹に両眼球欠損、1匹に鎖脛を認め、内臓器官については現在迄に屠殺解剖した27匹には何ら

異常を認めていないが、向後更に検索の予定である。(表1)。

表 1

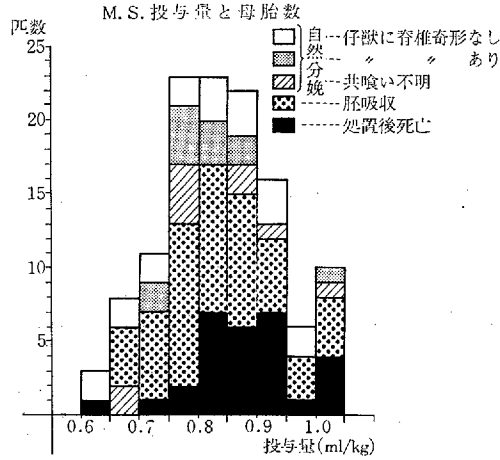


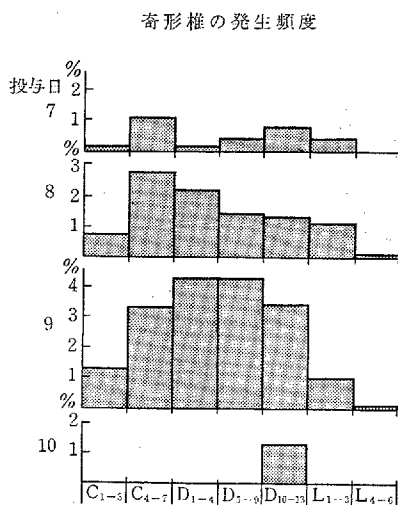
表 2

投与日	7日			8日			9日			10日		
	椎骨形成不全		分節異常	椎骨形成不全		分節異常	椎骨形成不全		分節異常	椎骨形成不全		分節異常
	介入椎等	蝶形椎	癒合椎	介入椎等	蝶形椎	癒合椎	介入椎等	蝶形椎	癒合椎	介入椎等	蝶形椎	癒合椎
C 1				▲▲			▲▲▲▲					
3					○			○				
5	○			▲	○			○				
7				▲	○		▲	○				
Th 1				▲	○		▲	○				
3				▲	○		▲	○				
5	○			▲	○		▲	○				
7	○			▲	○		▲	○				
9	○			▲	○		▲	○			○	
11	○			▲	○			○				
13				▲	○			○			○	
L 1				▲	○		▲	○				
3	○			▲	○			○				
5				▲	○							
		8	14	33	41	123	5	55	66		3	
	(2匹)			(17匹)			(19匹)			(1匹)		

奇形椎の内容は介入椎、楔状椎、蝶形椎等の脊椎形成障害によるものから、分節異常の癒合椎と、全ての種類の発生をみた。その発生高位は全例とも多椎位に亘り、多くは1脊柱に多種類のものが認められた(表2)。

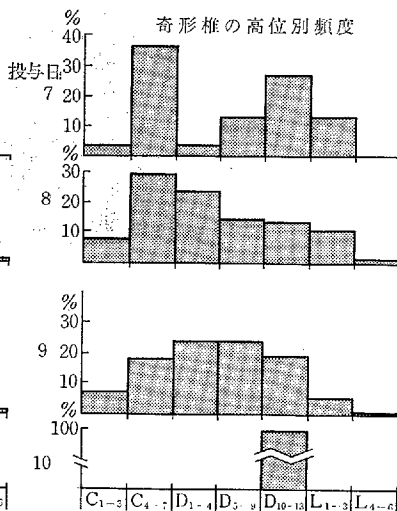
脊椎の高位別に奇形の発生率を投与日毎に頸椎

表 3



から腰椎迄の全脊椎数との比率をみたのが表3で、奇形椎の高位頻度をみたのが表4である。奇形椎の発生はいずれの投与日でも広範に亘っているが、投与日が7日から10日へと移るにつれて、好発部が頭方から尾方へと移行する傾向が窺われた。

表 4



又分節異常としての移行椎をもつもの13匹、肋骨奇形と脊椎奇形と併せもつもの14匹、肋骨奇形のみのも1匹を認めたが、四肢の骨格系に異常を認めたものはなかった。

これらの奇形椎をもった仔獣の30匹を生後3週時に2足動物とし、残りは4足のまま飼育を続け、脊柱彎曲の進展変化についても観察しているが、15匹に明らかな側彎形成を認めている。

〔小括〕

methyl-salicylate 投与による脊椎奇形を持つRatの作成状況について報告した。奇形椎を持つ仔獣は母獣の妊娠8~9日めに、0.6~0.8 ml/kg投与群に最も高頻度に生産され、多種の奇形が多椎位に亘り発生する。このRatは脊椎奇形及び脊柱彎曲異常の種々の実験的研究に使用され得ると思われる。

研究2 脊髓障害を伴う脊椎奇形に関する実験的研究

〔目的〕先天性脊椎奇形の中でも、二分脊椎は神経管閉鎖障害に起因するとされており、発生学的に脊髓の形成異常と特に密接な関係にあると考えられる。実験奇形学の分野でも古くから二分脊椎に関する研究があるが、従来の研究は主として脊髓の奇形発生機序に関する研究が多く、その病理形態や生後発育に関する研究は少ない。そこで実験的に二分脊椎動物を作成し、その脊髓形成異常と脊椎形成異常とを病理形態学的に検討した。

〔方法〕Wister系ラット(雌は生後10週令以上、未経産で体重250g前後のもの、雄は体重300g以上のもの)を用い、雌と雄とを1夜同居させ、翌朝腔栓の存在を確認したものを妊娠

0日とした。その妊娠6日目から10日目までの間に、催奇形薬物として生体染色色素 Trypan blue 40mg/kg~120mg/kgを1回ないし3回腹腔内、又は皮下に投与した。

処置を行った母獣130匹中、末期まで妊娠の持続したもの100匹についてその胎仔並びに仔獣について観察を行った。100匹のうち80匹の母獣は妊娠20日目に屠殺開腹し、得られた胎仔について外形観察と軟X線撮影および alizarin red S 染色骨格標本としての骨格異常の観察を行った。さらに脊椎に異常が認められたものに関しては Bouin 氏液で固定、パラフィン包埋し、体軸に垂直な面での連続切片として組織学的に観察した。

残りの20匹の母獣は自然分娩させ、飼育して、生後観察を行った。脊椎奇形獣に関しては軟X線撮影を行い、さらに屠殺して組織学的にも観察した。

#### 〔結果〕 I 妊娠末期胎仔の観察

妊娠末期に屠殺開腹した80匹の母獣より計580匹の胎仔を得たが、このうち外形奇形の認められたものは57匹(約10%)であった。

外形奇形のうち最も多いものは頭蓋破裂、外脳症等の前部神経孔の閉鎖不全によると考えられる奇形であった。次に多いものは尾の奇形で、位置異常、短尾、無尾などであったが、これら尾の奇形が認められたものの中には腰仙椎の奇形のあるものが多かった。背部あるいは腰部の開放性二分脊椎や囊腫状変化を認めるものもわずかであるが得られた(図1)。

脊椎に異常が認められたものは21匹(3.6%)であった。奇形椎の高位は下位胸椎、腰椎、仙椎で、腰椎仙椎全体の高度な dysplasia の例から、仙椎に限局した椎弓骨化核欠損と椎体骨化核癒合を示す例や sacral agenesis (Fig) などで、腰部の開放性二分脊椎の例では腰仙椎の椎弓骨化核欠損と椎体骨化核の癒合等の所見が認められた

(図2)

図 1

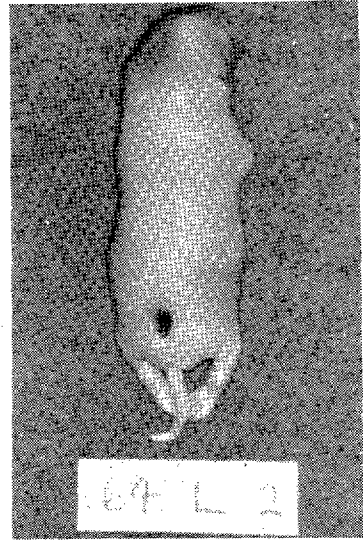
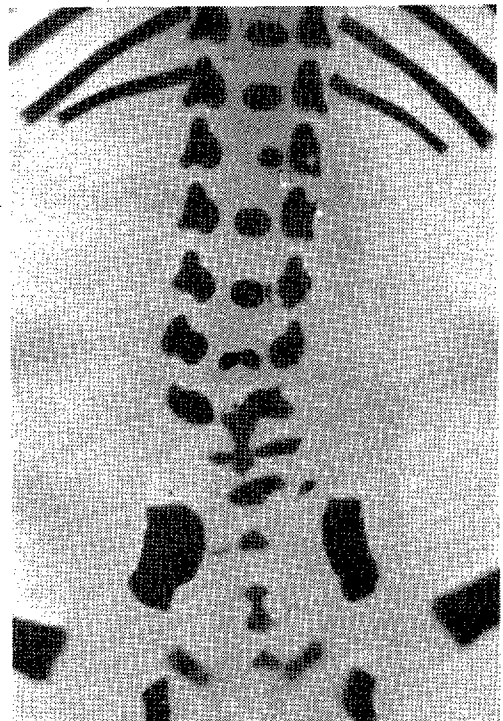


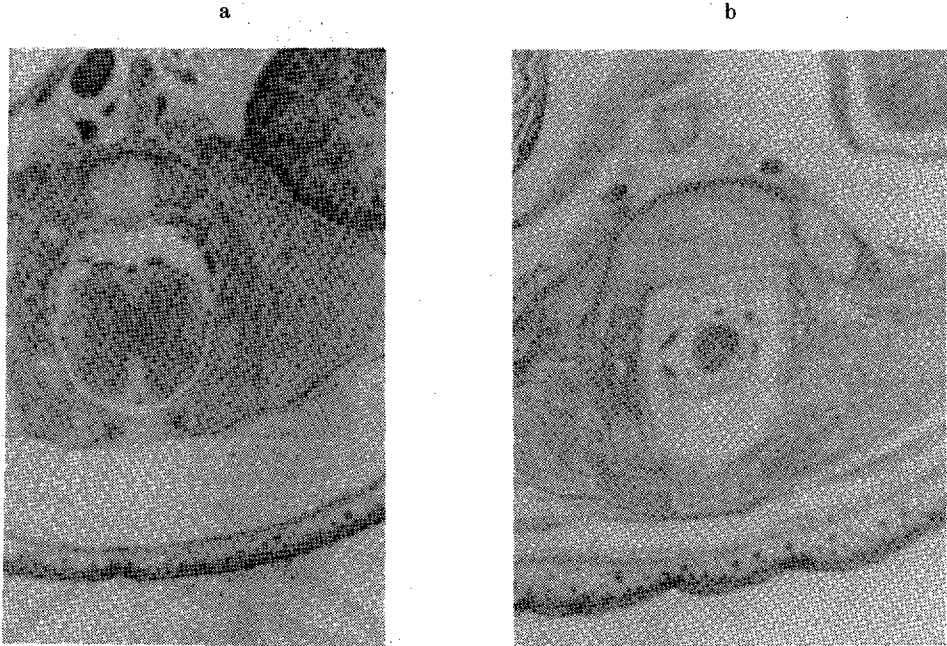
図 2



脊椎奇形の認められたものは組織学的にも観察したが、奇形椎の高位やその頭側の脊髓に低形成

を認めるものが多かった(図3)。

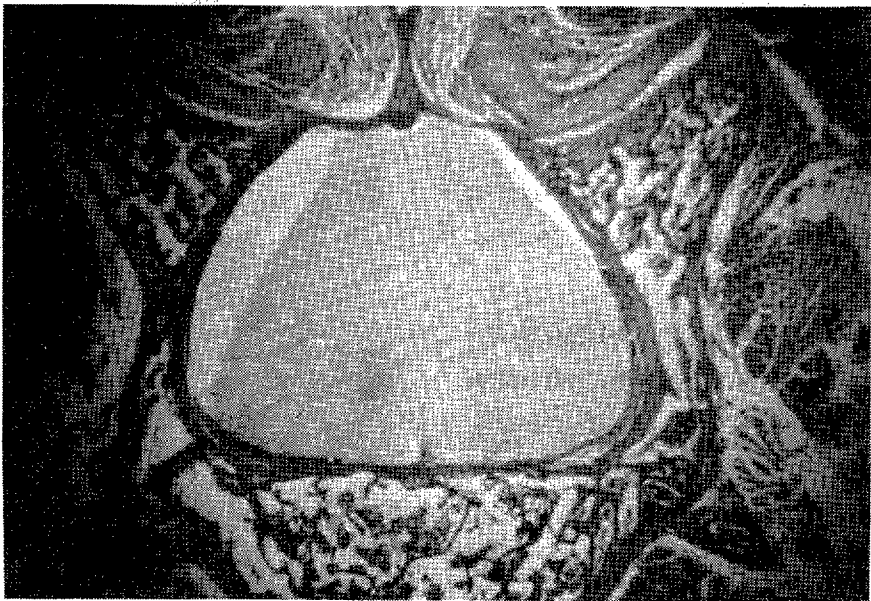
図 3 a 正常獣腰仙部脊髓  
b 脊柱奇形獣脊髓



II 自然分娩仔獣の生後観察  
外脳症や高度な頭蓋破裂の仔獣は周産期に死亡

した。軽微な頭蓋破裂のものは短期間飼育しえたが、成長とともに水頭症を合併し、成獣となるま

図 4



で死亡するものが多かった。腰仙椎奇形が認められた例では、生下時より両下肢麻痺があり、生長にともない腰仙部の後彎と下肢変形が著明となったが成獣となるまで飼育しえた。autopsyでは脊椎管は第3腰椎の高位で盲端に終っており、脊髓は腰部膨大部なく、第2腰椎の高さで終っていた。

第10、11、12胸椎の椎体癒合の症例で、脊柱をcross sectionとして組織学的に観察すると、脊髓は奇形椎の高位で台形状を呈し、脊髓の背側で、脊髓と椎弓とが強く癒着している所見が認められた(図4)。このような椎体の癒合は臨床的にもしばしば認められるものであるが、この場合に合併しうる脊髓異常を示唆するものとして興味深い所見と考えられる。

〔小括〕先天性脊椎奇形に合併する異常、特に脊髓の異常は临床上重要な問題であるが、種々の脊椎奇形の中でも二分脊椎は発生的に神経管閉鎖障害に起因するとされており、特に脊髓の形成異常と密接な関係にあると考えられる。

実験奇形学の分野でも古くから二分脊椎に関する研究があるが、生体染色色素Trypan blueによる催奇形実験は、レントゲン照射法、Vitamin A過剰投与方法と並んで数多く行なわれている方法である。1948年、Gillmanらが最初に報告して以来Humberg(1954)、Gunberg(1956)、Warkany(1958)等多くの報告があるが、それぞれ、実験動物、薬物の投与時期、投与方法、投与量、観察の時期が異なり、発生率の比較は困難である。

今回行った実験方法は、主として妊娠8日目の単回腹腔内投与、7日目と9日目の2回腹腔内投与(Leudon 1968の方法に準ずる)、妊娠7.8.9日目の3回腹腔内投与等の方法を用い全体として約10%の外形奇形を得た。このうち多くは頭蓋破裂や外脳症等の前部神経孔閉鎖不全で、後部

神経孔閉鎖不全と考えられる二分脊椎は少なかった。椎骨の異常は全胎仔の36%に認められた。奇形椎の高位は下位胸椎、腰椎、仙椎で腰仙椎の奇形例に尾の異常を合併するものが多く認められた。奇形の種類は臨床的には見られない高度な腰仙椎のdysplasiaや腰椎、あるいは仙椎の椎弓骨化核欠損、椎体骨化核癒合、sacral agenesis等種々雑多で画一的な傾向は認められなかった。組織学的には奇形椎とその頭側での脊髓の低形成が認められた。

奇形獣の生後観察も重要な課題であるが、合併しやすい頭部の異常によりその飼育は困難である。成獣となるまで飼育しえた奇形獣は少ないが、Hoshine(1972)らの報告にみられる様なMyelodysplasiaの例があった。又臨床的にもしばしばみられるような椎体癒合の例に、脊髓と椎弓との癒着などの所見が認められ、脊椎奇形の治療上考慮しなければならない事を示唆するものであった。

以上、実験的脊椎奇形獣に関し、その作成方法、奇形発生の頻度と分布、合併する脊髓障害の様相、脊柱奇形の成長に伴う変化などいくつかを明らかにしえたが、なお残された問題も多く、今後検討を重ねる予定である。

## 文 献

- 1) Kuhns J. G. : "Management of Congenital Scoliosis, Review of One Hundred Seventy Cases" Arch. Surg., 65, 250, 1952.
- 2) MacEwen G. D. : Conway J. J., Miller W. T. : "Congenital Scoliosis with a Unilateral Bar" Radiology, 90, 711, 1968.
- 3) Nogami H., Ingalls T. H. : "Pathogene-

sis of Spinal Malformations  
induced in the Embryos of Mice”

J. B. J.S. , 49-A, 1551, 1967.

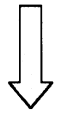
- 4) 小野村敏信、渡辺秀男他：“先天性側彎症の臨床像”中部整災誌, 17, 134, 1974.
- 5) 渡辺秀男、小野村敏信他：“Ratにおける実験的脊椎奇形について（第一報）”中部整災誌 17, 134, 1974.

6) Warkany, J., Takacs E. : “Experimental Production of Congenital Malformations in Rats by Salicylate Poisoning” Am. J. Pathology, 35, 315, 1959.

7) Winter R. B., Moe J. H., Eilers V. E. : “Congenital Scoliosis. A Study of 234 Patients treated and untreated.”

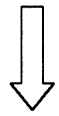
J. B. J. S., 50-A, I, 1968.

8) “催奇形実験手技”京大医、解剖第Ⅲ講座教室編。



## 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



脊椎披裂を含む脊椎先天奇形の発生に関して胎生学的に研究し、また先天異常を有する脊椎の生後の発育過程を探り、また脊椎披裂のある場合に合併する脊髄の異常を明らかにする目的で、実験的奇形鼠による観察を試みた。