

# 4 未熟児網膜症に関する研究

## ④ 未熟児網膜症の発生機序に関する 生化学的研究とその臨床的応用

名古屋市立大学医学部眼科学教室

馬 嶋 昭 生 菅 由 子  
田 内 緑 友 竹 俊 明  
高 田 正 博

### I. 未熟児網膜症の発生機序に関する生化学的 研究

目的：未熟児網膜症の発生機序を解明するため、幼若猫と酸素投与によるその血中および網膜中の過酸化脂質、血漿中および網膜中の $\alpha$ -tocopherolの動態、網膜症を確認できた網膜中の過酸化脂質と $\alpha$ -tocopherol量を検討した。

方法：実験動物は、酸素投与群13匹、対照群15匹の幼若猫と5匹の成熟猫を使用した。妊娠猫を保育器に入れ、30℃、高湿とし、生後3日目から70±1%の高濃度酸素を48時間投与し、その後大気中にもどした。生後3日目から隔日に採血し、血中過酸化脂質は八木式蛍光法、血漿中 $\alpha$ -tocopherolは阿部・勝井の方法で測定した。眼底は、生後1週間は中間透光体の混濁のため後柱部がわずかに透見できるのみであるが、生10日目頃から散瞳して周辺部も観察できた。摘出眼球の網膜中過酸化脂質量は真杉・中村法の変法、 $\alpha$ -tocopherolはhigh speed liquid chromatographic methodで測定した。

#### 結果：

#### 1. 血中過酸化脂質量の変化（図1）

対照群では生後3日目には $3.31 \pm 0.65$  n moles/ml、5日目には $3.67 \pm 0.98$  n moles/mlとわずかに増加するが、7日目からは徐々に減少し、全体として大きな変動はみられない。成熟猫の過酸化脂質は $2.50 \pm 0.11$  n moles/mlで、幼若猫に比べて有意に少ない（ $P < 0.05$ ）。酸素投与群では、投与前の生後3日目で $2.99 \pm 0.71$  n moles/mlであるが、48時間投与後には $1.83 \pm 0.36$  n moles/mlと有意に減少し（ $P < 0.001$ ）、7日

目には $5.36 \pm 0.95$  n moles/mlと再び増加して以後徐々に減少し対照群と同じレベルにもどった。

#### 2. 血漿中 $\alpha$ -tocopherol量の経時的变化 （図2）

対照群では生後3日目には $11.61 \pm 5.05$   $\mu$ g/mlで、その後徐々に増加して7日目には $20.37 \pm 7.21$   $\mu$ g/mlとピークに達し、以後は徐々に減少した。成熟猫では $30.42 \pm 2.31$   $\mu$ g/mlを示し、有意に高値であった（ $P < 0.001$ ）。酸素投与群では48時間後には $27.79 \pm 3.65$   $\mu$ g/mlと有意に増量し（ $P < 0.001$ ）、生後7日目から徐々に減少して対照とほぼ同じレベルにもどった。

#### 3. 網膜中過酸化脂質量の経時的变化（図3）

対照群では経時的な変化はない。酸素投与群では48時間投与後には有意に増加し（ $P < 0.001$ ）、生後32日まで測定を続けたが減少の傾向はみられなかった。

#### 4. 網膜中 $\alpha$ -tocopherol量

成熟猫では $9.34 \pm 2.79$   $\mu$ g/ml湿重量であったが、幼若猫では測定不能なほど微量にしか含まれていなかった。

考按：幼若猫においては、成熟猫に比べて血中および網膜中に過酸化脂質が多く、血漿中および網膜中に $\alpha$ -tocopherolが少ない。これが未熟児網膜症を発生させる重要な因子の一つであると考えられる。その上に、酸素投与が行われると、一時は $\alpha$ -tocopherolが著明に増量して過酸化を抑制するが、投与中止後は過酸化脂質の甚だしい増加がみられる。このことは、酸素が本症の発生を促進させる重要な因子の一つであることを示している。また、 $\alpha$ -tocopherolが幼若猫網膜中にはほとんど含まれていないことが、未熟

児の諸組織の中で特に網膜に障害が起り易いことを理解する根拠になる。過酸化脂質は、血栓形成抑制因子であるプロスタサイクリンの生成を強く抑制することが知られており、そのために血中に血栓形成促進因子であるトロンボキサン $A_2$ が増加し、血栓形成を起るとともに強い血管収縮が起ると推論され、Patzの模式図が実験的に生化学的に証明される。

**要約：**未熟児網膜症の発生機序を過酸化脂質の増量による生体膜障害という点から解明しようとし、猫を用いた実験を行った。出生した幼若猫に生後3日目から48時間高濃度酸素を投与し、血中および網膜中の過酸化脂質量、血漿および網膜中の $\alpha$ -tocopherol量を測定した。血中過酸化脂質量は成熟猫に比して高値を、血漿中 $\alpha$ -tocopherol量は低値を示した。また、網膜には $\alpha$ -tocopherolは測定不能な程微量にしか含まれていない。酸素投与により、 $\alpha$ -tocopherolは増量し、過酸化脂質は減量するが、投与を中止すると全く逆の現象が起る。このことから、過酸化脂質によりプロスタサイクリンの生成が抑制され、トロンボプラスチン $A_2$ が増加して血栓形成と血管収縮が起り、本症が発生するものと推論した。

## II. 臨床的応用

**目的：**Iに述べた実験的結果も臨床に応用し、本症の薬物治療、さらには予防法の開発を試みた。

**方法：**1974年9月から1978年2月までに名古屋市立城北病院未熟児病棟で管理された生下時体重2,000g以下の低出生体重児を対象とした。未熟児は過酸化脂質が多いことから、これを分解するRiboflavin tetrabutryate (B<sub>2</sub>-But)を1ml中に20ml含有するハイボン・シロップを2.0ml/kgミルクに混ぜて生後できるだけ早期から原則として退院まで経口投与した。投与は81例、非投与群は126例であった。

**結果：**投与、非投与群の間に、本症の発生、進行いずれにも有意の差はなかった。発生率の高い1,500g以下のみについても、投与群で発生が低い傾向はあるが $\chi^2=2.90$ ,  $p=0.00886$ となり、危険率5%以下では有意差はなかった。しかし、投与群では、赤血球数250万以上の貧血、中等度以上の特発性呼吸窮迫症候群、無呼吸発作などが発生、進行に重要な因子が有意に多く、動脈血酸素分圧でも危険域にある例が多かった。

**考按：**B<sub>2</sub>-But投与群では発生、進行に有意の減少をみなかったが、非投与群を完全な対照とすることはできず、さらに症例を増してコンピューターによる多変量解析を行う。

**要約：**実験的研究の結果にもとずき、B<sub>2</sub>-Butを未熟児に投与したが、発生、進行に有意の減少はなかった。しかし、完全な対照群が得られないので、今後は多変量解析で検討する。

対照群と酸素投与群との血中過酸化脂質量の比較

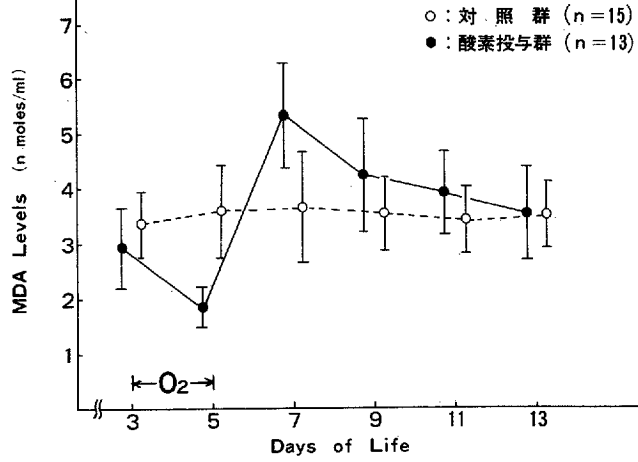


図 1

対照群と酸素投与群との $\alpha$ -Tocopherol量の比較

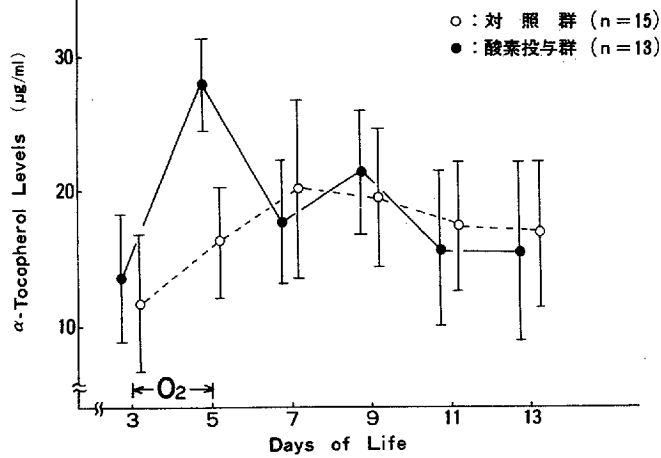


図 2

網膜中過酸化脂質量におよぼす酸素の影響

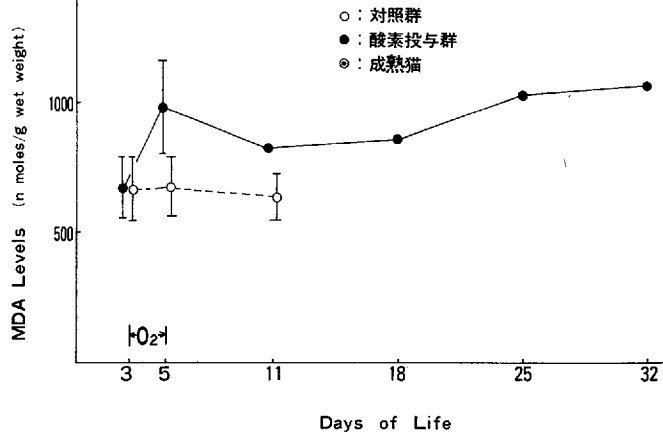
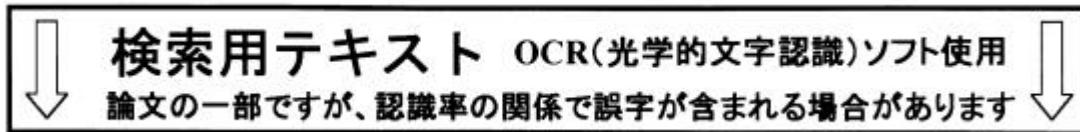


図 3



1・未熟児網膜症の発生機序に関する生化学的  
研究

目的:未熟児網膜症の発機序を解明するため,幼若猫と酸素投与によるその血中および網膜中の過酸化脂質,血漿中および網膜中の  $\alpha$ -tocopherol の動態,網膜症を確認できた網膜中の過酸化脂質と  $\alpha$ -tocopherol 量を検討した。