Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Effects of early postnatal undernutrition on brainstem auditory evoked potentials in weanling rats

河合，伸二

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
1989-12-31
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲0861
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000861

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

〔 63 〕

氏名・（本籍）	河合伸二（かわい しんじ）（大阪府）
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博い第650号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	平成元年12月31日
学位論文題目	Effects of Early Postnatal Undernutrition on Brainstem Auditory Evoked Potentials in Weanling Rats **（生後早期の低栄養が聴性脳幹反応に及ぼす影響についての実験的研究）**
審査委員	主査 教授 中村 肇 教授 中井久夫 教授 岡田安弘

論文内容の要旨

Ⅰ．緒言

聴性脳幹反応（Brainstem Auditory Evoked Potentials, BAEPs）は，Jewett ら（1970）により初めて記録された，音刺激に対して数個のピークを有する皮質下聴覚路に起源をもつ誘発電位である。近年，新生児領域において，未熟児出生，仮死，黄疸等のハイリスク因子を伴った新生児では，BAEPsの異常所見が児の神経学的予後を評価する上で重要であるとの報告が多く見られる。これらのハイリスク児では，ミルク摂取が十分でなく，生後早期に低栄養状態となる傾向があり，種々のハイリスク因子と同時に低栄養がBAEPsに影響を及ぼす事が考えられる。著者らは，幼若ラットを用いて，生後早期の一過性の低栄養がBAEPsにどの程度の影響を及ぼし，また栄養状態を改善することによるその影響の可逆性について検討した。

Ⅱ．対象および方法

実験にはWistar系ラットを用いた。妊娠ラット及び母親ラットには，標準固形食と水を自由に摂取させた。1匹の妊娠ラットより出生した仔ラットは8匹に制限した。低栄養は生後1日経過してから，仔ラットを母親ラットより24時間隔離する操作を1日おきにおこない。（その操作を生後10日までおこなった（第1群；9匹），生後14日までおこなった（第2群；13匹），全く母親から隔離しなかった（対照群；16匹）の3群に分けた。

BAEPs記録は，生後14，18，22，33日目の幼若ラットをペントバルビタール麻酔（30mg／kg，腹腔内投与）をおこない，ラジアントヒーター下で体温を保持しつつ行った。記録には，ステンレス

製針を用い，関電極としてラムダ縫合の尾側，基準電極としてブレグマ縫合の吻側，接地電極として右側頭部の頭蓋を穿刺して，各々電極として用いた。音刺激は，左耳の1cm外側に設置したスピーカーより，80dB，20Hz，のクリック音を発生させてもちいた。電極よりの入力は，Cadwell社製の5200Aを用いて，増幅，加算（1,000回），記録をおこなった。各記録から，Ⅰ，Ⅱ，Ⅳ波の各頂点潜時（音刺激から各波の頂点までの時間）及び，Ⅰ－Ⅲ，Ⅰ－Ⅳ波頂点間潜時（IPL）を計測した。

各群間の体重の検定には，paired t 検定，BAEPsの計測値の検定には，カイ二乗検定及びWilcoxon検定を用いた。

Ⅲ．結　果

1）体重

生後14日目の各群の体重は，対照群22.8±1.7g，第1群12.2±1.0g，第2群9.4±0.7gで，生後33日目では，対照群89.8±6.9g，第1群70.6±3.7g，第2群55.2±2.1gであり，第1，2群共に生後14日から33日にかけて，対照群に比し有意に低体重であった。しかし，第1群と第2群の間には有意差は無かった。

2）BAEPsの出現時期

生後14日目で，対照群は16例全例（100%）でⅣ波が出現したのに対して，第1群では9例中4例（44%），1第2群では13例中9例（69%）でしかⅣ波が発現せず，両低栄養群ではⅣ波出現の時期が対照群に比し有意に遅延していた。第1群と第2群の間には有意差は無かった。しかし，生後18日目には，低栄養の第1群及び第2群の22例では1例を除き，Ⅳ波が出現しており対照群との差は無くなった。

3）BAEPsの発達

生後14日目から33日目にかけて，各群のⅠ，Ⅲ，Ⅳ波頂点潜時及びⅠ－Ⅲ，Ⅰ－Ⅳ波IPLは，ラットの成熟につれて次第に短縮した。例えば，Ⅳ波頂点潜時は，生後14日目では対照群；8.85±1.11msec，第1群；9.82±0.45，第2群；11.82±2.15で，生後22日目では対照群；6.47±0.32，第1群；6.73±0.37，第2群；7.05±0.80で，生後33日目では対照群；6.05±0.16，第1群；6.14±0.38，第2群；6.14±0.36であった。生後14日目と18日目においてⅠ，Ⅲ，Ⅳ波頂点潜時及びⅠ－Ⅳ波IPLに関して，両低栄養群ともに対照群に比し有意に延長していた。生後22日目においてⅣ波頂点潜時とⅠ－Ⅳ波IPLに関して，第2群のみが対照群に比し有意に延長していた。生後33日目において，すべての波の頂点潜時及びIPLに関して，両低栄養群ともに対照群との間に有意差は認められなくなった。

Ⅳ．考　察

今回の研究で，生後早期の低栄養が幼若ラットのBAEPsの発達を遅延させるが，低栄養後に栄養状態の改善をはかる事により，そのBAEPsの発達の遅れを改善することが可能である事が示された。Plantzら（1981）は，妊娠及び授乳期の母親ラットを低蛋白食で飼育し続け，栄養状態の改善をはからなかったところ，著者らの実験よりも高度の低栄養幼若ラットを作る事ができ，それらのラットではBAEPsの頂点潜時の延長が生後43日目でも認められたと報告している。この結果の違いは，得られた低栄養状態の程度の差によると考えられる。

Shahら（1978）の報告によると，BAEPsの発達は下丘の髄鞘化と関係している。一方，Wigginsら（1978）は，著者らと同程度の低栄養を生後14日目までに新生仔ラットに与え，その後で栄養状態の改善をはかったが，下丘を含む中脳レベルに永続的な髄鞘の低形成を認めた。今回の実験では，生後早期の低栄養の下丘の髄鞘化を遅れさせ，その結果としてBAEPsの発達に影響を及ぼしたものと考えられる。

臨床研究では，Barnetら（1978）は，乳児期の低栄養により，聴性皮質誘発電位の異常所見が得られる事を報告している。Salamyら（1980）は，未熟児，呼吸障害，仮死出生などのハイリスク新生児では，健康な児に比し，生後早期のBAEPsの発達は遅延しているが，生後１年以内にその遅延は改善すると報告している。このSalamyらの報告したBAEPsの発達の遅延から正常化への様式は，今回の著者らの結果と相似している。動物実験の結果をすぐにヒトに応用するのには慎重でなければならないが，ハイリスク新生児とくに未熟児では生後早期に低栄養状態に陥り勝ちなことも考え合わせると，生後早期の栄養状態は，新生児のBAEPsの発達に影響を及ぼす一因子と考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は，ハイリスク新生児における生後早期の低栄養が脳の発達に及ぼす影響を明らかにするために，幼若ラットを生後早期に一過性の低栄養状態におき，聴性脳幹反応（Brainstem Auditory Evoked Potentials, BAEPs）を連続的に記録し，その変化を観察するとともに，栄養状態を改善させることによりBAEPsの変化の可逆性について検討したものである。

実験にはWistar系ラットを用い，低栄養モデル新生仔ラットを作成した。低栄養は生後１日を経過してから，仔ラットを母親ラットから24時間隔離する操作を１日おきに行い，その操作を生後10日まで（第１群，９匹），生後14日まで（第２群，13匹）の２種類の低栄養群を作成した。また，全く母親から隔離しなかった新生仔ラット16匹を対照群とした。いずれの低栄養群も対照群に比し，生後14日から33日にかけ有意に低体重であった。

BAEPs第Ⅳ波の出現時期：対照群では，生後14日目で16例全例で第Ⅳ波が出現したのに対し，第１群では９例中４例（44%），第２群では１３例中９例（69%）でその出現を認めたのみであったが，生後18日目になると低栄養群でも２２例中21例に出現をみた。このように，低栄養群では第Ⅳ波

の出現時期が対照群に比し，遅延することが明らかにした。

BAEPsの発達：生後14日目から33日目にかけて，各群の第Ⅰ，Ⅲ，Ⅳ群頂点潜時及びⅠ－Ⅲ，Ⅰ－Ⅳ波頂点間潜時（IPL）は，日齢とともに短縮した。低栄養群と対照群を比較すると，生後14日目と18日目において，第Ⅰ，Ⅲ，Ⅳ波各頂点潜時およびⅠ－Ⅳ波IPLについては両低栄養群ともに対象群に比し有意な延長を認めた。生後22日目では，Ⅳ波頂点潜時とⅠ－Ⅳ波IPLについてのみ低栄養第２群が対照群に比し有意に延長していた。しかし，生後33日目には，全ての波の頂点潜時および頂点間潜時は，低栄養群と対照群の間に差がみられなくなっていた。

BAEPsの発達には，下丘における髄鞘形成との関連性が指摘されており，本研究でみられた低栄養によるBAEPsの発達遅延は下丘での髄鞘形成の遅延を反映したものといえる。本実験条件では，低栄養から回復させることにより，遅延していたBAEPsが日齢を追って対照群に近づく結果を得た。しかし，負荷の程度によって組織形態学的に恒久的な髄鞘低形成を認めたとの報告もあり，このように可逆性をもつか否か不明である。

ハイリスク新生児とくに未熟児では，生後早期にしばしば低栄養状態に陥りがちなことを考え合わせると，ヒト新生児でも生後早期の低栄養状態がBAEPsの発達に影響している可能性が示唆された。

本研究は，聴性脳幹反応を指標とし，生後早期の低栄養による新生児脳の発達に及ぼす影響について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって，本研究者は，医学博士の学位を得る資格があると認める。