



A study of cartilage development in pulmonary hypoplasia

伊東, 恭子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1989-12-20

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1361

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001361>

※ 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。



氏名・（本籍）	伊 東 恭 子 （大阪府）
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医博ろ第1120号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	平成元年12月20日
学 位 論 文 題 目	A STUDY OF CARTILAGE DEVELOPMENT IN PULMONARY HYPOPLASIA (肺低形成における軟骨発育に関する研究)
審 査 委 員	主査 教授 中 村 肇 教授 望 月 眞 人 教授 伊 東 宏

論 文 内 容 の 要 旨

I. 緒 言

近年、NICUのめざましい発展に伴い、呼吸障害を有する新生児の救命率は向上したが、依然、肺低形成（PH）は予後不良である。本症が横隔膜ヘルニア、ポッター症候群、多嚢胞腎、無脳児、羊水過少症を伴った未熟児などに伴うことは知られているが、各種低形成肺の病理形態学的相違は、明らかにされていない。そこで、PHの本態を解明するために 気管支軟骨、肺末梢気腔の発育について、組織形態学的、組織計測学的検索を行なった。

II. 対象および方法

対象は肺低形成24例の剖検肺で、内わけは横隔膜ヘルニア6例、ポッター症候群5例、多嚢胞腎4例、無脳児4例、腎奇形を伴わない羊水過少症の未熟児5例で、診断は肺・体重比（在胎28週未満では <0.015 ，在胎28週以降では <0.012 ）によった。対照群は、4日以内に死亡した在胎24週－35週のRDS10例、24週－40週の非RDS10例の剖検肺である。肺は、重量計測後、10%ホルマリンを20cmH₂O圧で気管内注入、固定後、主気管支の長軸を含む前額断でパラフィン切片を作成し、Hematoxylin-Eosin染色，Elastica-Van-Gieson染色を施行し、通常の組織学的検索に加え、以下の組織計測学的検索を行った。

1) 肺胞／肺胞管比（A／D）

肺細葉における1肺胞管当たり肺胞数を計測した。

2) 気管支軟骨の発育

全肺葉の切片（肺門部を含む前額断切片）について、自動画像解析装置（IBAS II, Zeiss社）を用いて行なった。

1. CD index (Cartilage Development index) :

最末梢の軟骨より胸膜面までの垂直距離 (D1) / 肺門部から胸膜面までの最長距離 (D2)

2. 軟骨密度: 気管支周囲支持組織単位面積中の軟骨量

3. 総軟骨量: 全肺葉における軟骨面積の総和

III. 結 果

1) 対照群

気管支軟骨は、在胎24週では中枢側に大型、不定型の軟骨が分布し、末梢側に小型、未熟な軟骨が不規則な配列を示すが、胎齢の増加と共に、lacunaeや軟骨膜を有した成熟軟骨が気管支周囲を規則的に取り囲むようになる。CD indexは胎齢と共に増加し、0.17 (24週) から0.37 (40週) になるが、軟骨密度、総軟骨量には、胎齢で差を認めない。末梢気腔は胎齢の増加と共に発育し、肺胞管の分枝数、長さは増大し、単位肺胞管当たりの肺胞数は5.6 (24週) から17.5 (40週) と増加する。

2) 腎奇形を伴わない羊水過少症の未熟児群

中枢側軟骨は大型、不規則な形状を示し、肺末梢側まで多くの分裂像、chondroblastを有する未熟、小型軟骨が分布する。CD indexは、0.09と低値であるが ($P < 0.01$)、軟骨密度、総軟骨量には有意差がない。肺末梢気腔は著明に未熟な形態を呈し、肺胞形成不良でA/Dは3.6と低値を示す。

3) 横隔膜ヘルニア群

豊かな軟骨基質、lacunaeを有する大型の成熟軟骨が気管支周辺のものに集積し、末梢側への発達分布は不良である。CD indexは、0.04と有意に高値で ($P < 0.05$)、軟骨密度はやや高い傾向を示すが、総軟骨量は対照群と有意差はない。末梢肺組織では、肺細葉、肺胞は小型でA/Dは7.6と同胎齢の対照に比し低値であるが、形態学的には成熟している。

4) ポッター症候群

中枢側軟骨は、小型で周囲にfibrousな組織が増加しており、末梢側気管支まで少量の未熟な軟骨が不規則に配列している。CD indexは0.13と低値で ($P < 0.05$)、総軟骨量も減少している。末梢肺組織は極めて未熟な形態を示し、肺胞数は少なく小型で、肺胞上皮の分化を欠き、A/Dは7.6と同胎齢の対照に比し小さい。

5) 多嚢胞腎群

多彩な変化を示すが、概して中枢側軟骨は大型で成熟しており、不規則な形状の未熟軟骨が末梢側まで見られる。CD indexは0.19と低値であるが ($P < 0.02$)、軟骨密度、総軟骨量は有意な差がない。末梢肺組織における肺胞の発育、成熟程度も個体差が大きい。

6) 無脳児群

中枢側気管支のみに極く少量の成熟した軟骨が見られ、末梢側への軟骨分布は極めて不良である。CD indexは0.44と高値で ($P < 0.02$)、軟骨密度、総軟骨量共に低値である。末梢肺組織は無気肺状で、肺胞数は少なく間質成分に富み、 A/D は5.6と低値を示す。

IV 考 察

腎無形成に伴う肺低形成がE. L. Potterにより報告されて以来、多くの先天奇形と本症との関係が論じられてきた。PHの病理学的診断基準としては、Wigglesworthらは肺/体重量比、DNA定量、Reale and EsterlyらはRACの有用性を提唱したが、PH各群間の組織形態学的差異に関しては不詳であった。今回我々が行なった気管支軟骨の発育に関する研究からは、合併する奇形群により、低形成肺の形態学的、それに基く機能的相違が存在することが示唆された。羊水過少症を伴った未熟児では、気管支軟骨の発育は比較的良好で、肺胞発育不良がPHの本態と推測された。横隔膜ヘルニアでは、気管支軟骨が中枢側にのみ偏在するために、吸気、呼気時における気道の圧抵抗が十分保たれず、比較的成熟した肺胞の機能が失われたままであると考えられた。ポッター症候群では、気管支軟骨発育不全と共に、末梢肺組織の強い未熟性を有しており、気道のconduction及び肺胞換気不全双方がPHの機能的異常の本質と思われた。多嚢胞腎では、気管支軟骨及び末梢組織の発育に個体差があり、これには腎障害、尿産生の程度が関与するものと考えられた。無脳児では、以上4群に比べ最も気管支軟骨形成が不良で、十分な気道の圧抵抗を保持できないのみならず、肺胞形成不全も強く、肺機能は極めて低いと考えられた。以上を発生学的見地から考えると、催奇形因子の作用時期が早いほど気管支軟骨発育、分布に異常を生じ、以後の肺発育遅延をもたらすことが予測された。

V. 結 論

羊水過少症を伴った未熟児、横隔膜ヘルニア、ポッター症候群、多嚢胞腎、無脳児に伴う肺低形成について、気管支軟骨と末梢肺組織の発育を組織形態学的、計測学的に検索し、各群間に特徴的所見を認めた。これは各々のPHの本態や病因の解明、将来の治療応用などのために有用であると思われる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、横隔膜ヘルニア、ポッター症候群、多嚢胞腎、無脳児、羊水過少症を伴う未熟児にみられる致死的な肺低形成の剖検肺について、気管支軟骨、肺末梢気腔の発育を組織形態学的・組織計測学的に検討し、これら各種低形成肺の病理形態学的相違を明らかにし、その治療応用に役立てようとしたものである。

研究対象は、肺低形成24例の剖検肺で、その内訳は横隔膜ヘルニア6例、ポッター症候群5例、多嚢胞腎4例、無脳児4例、腎奇形を伴わない羊水過少症の未熟児5例である。その診断は、肺/体重比（在胎28週未満では < 0.015 、在胎28週以後では < 0.012 ）によった。対照剖検肺は、4日以内に

死亡した在胎24-35週のRDS10例, 24-40週の非RDS10例である。肺は, ホルマリン固定後, 主気管支の長軸を含む前額断でパラフィン切片を作成し, Hematoxylin-Eosin染色, Elastica-Van-Gieson染色を施行し, 通常の組織学的検索に加え, 以下の組織計測学的検索を行った。1) 肺胞/肺胞管比 (A/D), 2) 自動画像解析装置 (IBASII, Zeiss社) を用いて, a) Cartilage Development index (CD index), b) 軟骨密度, c) 総軟骨量を計測し, 気管支軟骨の発育を評価した。

本研究の結果, 低形成肺は合併する奇形群により形態学的にそれぞれが特徴的所見を示し, 気管支軟骨の発育が相違していることが明らかとなった。すなわち, 羊水過少症を伴った未熟児では気管支軟骨の発育は比較的良好で, 肺胞の発育不良が肺低形成の本体と推測された。横隔膜ヘルニアでは気管支軟骨は中枢側にのみ偏在するため, 気道の圧変化に十分に対応できず, 比較的成熟した肺胞機能が失われた状態となっている。ポッター症候群は気管支軟骨発育不全とともに, 末梢肺組織の強い未熟性を有しており, 気道のconduction及び肺胞換気不全の双方が肺低形成の機能的異常の本質と考えられた。多嚢胞腎では気管支軟骨及び末梢肺組織の発育に個体差があり, これには腎障害, 尿産生の程度が関与しているものと考えられた。無脳児では他の4疾患に比べて, 最も気管支軟骨の形成が不良で, 気道の圧抵抗を十分に保持できないのみならず, 肺胞形成不全も強く, 肺機能は極めて低いと考えられた。

以上の所見を発生学的見地から考察すると, 催奇形因子の作用時期が早いほど, 気管支軟骨の発育, 分布に異常を生じやすく, その後の肺組織の発育遅延をもたらすと考えられた。

本研究は, 新生児における肺低形成の発生に気管支軟骨の発育分布が大きな役割をもつことをはじめて明らかにし, 肺低形成の病因の解明に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。