

論文の内容の要旨

論文題目 胎児脳障害発生における心機能低下に関する研究

指導教官 上妻志郎 助教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月入学

医学博士課程

生殖発達加齢医学専攻

氏名 兵藤博恵

I. 序論

近年の周産期医療の発達にもかかわらず、脳性麻痺(CP)の発生頻度はやや増加する傾向にある。心拍数パターン上のいわゆる胎児仮死徴候は脳障害発生との関連の低いことが示されており、それを最も重要視している現状の胎児管理では脳性麻痺に関する近年の傾向を改善することは期待できない。各種動物実験より、脳性麻痺の主因である白質傷害の発生には脳低灌流の関与することが明らかになってきたが、脳室周囲白質軟化症(PVL)症例では asphyxia を必ずしも伴わず、なぜ脳低灌流が発生するかについては未だ不明である。脳低灌流をもたらす原因として理論的には体循環の血圧低下・脳血管抵抗の増大の2つが考えられる。今回、前者の機序に関係する心血管系の機能障害と脳障害との関連を解明するために、胎児期より起きている循環動態の異常疾患である双胎間輸血症候群(TTTS)と臍帯圧迫による胎児仮死における脳障害を解析した。なお TTTS については臨床的研究を、臍帯圧迫による胎児仮死については羊胎仔での動物実験モデルを作成し、それを用いた研究を行った。

II. 研究

1. TTTS における心筋肥大と脳障害との関係

①目的

本研究では TTTS の受血児における胎児期・新生児期の循環障害が CP のリスクファクターになるという仮説を立て、TTTS における児の神経学的予後不良因子を抽出する目的で出

生前後の児の臨床所見と神経学的予後の関係を検討した。

②方法

対象は1996年1月から1998年12月の間に東京都立築地産院で早産し、病理学的に一絨毛膜性であると診断された双胎33例で、retrospectiveに検討した。Blicksteinの診断基準に基づいてTTTSを出生後に診断し、TTTS群とnon-TTTS群の2群に分類した。母体の記録より在胎週数、分娩方法、分娩理由、妊娠中の治療方法を、新生児所見より出生時体重・性別、出生後カテコラミン使用・心筋肥厚・胎児水腫所見・RDS(呼吸窮迫症候群)・TTN(新生児一過性多呼吸)・PVE(脳室周囲高エコー域)・PVL・CPの有無について調査した。TTTS群では受血児、non-TTTS群では体重の大きい児を大児群とし、TTTS群の供血児、non-TTTS群の体重の小さい児を小児群として分類し、各群間で臨床上的所見について比較検討した。検定にはFisher's直接検定を用いて $p < 0.05$ である場合に有意差ありとした。

③結果

対象となった33例のうちTTTS群は17例、non-TTTS群は16例だった。平均在胎期間・出生時体重・性別は両グループ間に有意な差はなかった。心循環系合併症としては心筋肥厚と胎児水腫所見はTTTS群では小児には認められず大児群・小児群間に有意差を認めたが、カテコラミン使用例は両群間に有意差を認めなかった。心筋肥厚・胎児水腫・心不全徴候のいずれもnon-TTTS群には合併例はなかった。呼吸障害の合併は各群間で有意な差を認めなかった。脳病変合併症としてはPVEとCPはTTTS群はnon-TTTS群より有意に高率に合併した。また、TTTS群中では、大児群と小児群の間に有意差を認め、大児群に有意に合併した。PVLは小児やnon-TTTS群には認めなかった。以上より、TTTS群大児に有意に認められたものは心筋肥厚所見・胎児水腫所見・PVE/PVL・CPで、特に大児にのみ認められたものは心筋肥厚所見、胎児水腫所見とPVLであった。

TTTS群大児(受血児)群においてPVEまたはPVLの発症に関しては心筋肥厚や胎児水腫の有無によりある程度の違いはあるものの有意な差を認めなかった。TTTS群大児におけるCPの合併率は心筋肥厚の有無、胎児水腫の有無により有意差を認めた。また、PVLの合併症例全例がCPと診断されており、PVLとCPとの間には強い相関が認められた。

④考察

TTTSの受血児は、供血児やTTTSを発症していない一絨毛膜性双胎児に比べて、より心筋肥厚・胎児水腫・神経学的障害を引き起こしやすい。供血児はTTTSを発症していない一絨毛膜性双胎児受血児と神経学的予後は同程度である。TTTSの受血児に見られる心筋肥厚に示される周生期の循環障害と神経学的予後との間に相関があることを初めて明らかにした。心筋肥厚はCPとなりうる脳病変を予知するのに有意義なパラメータといえる。また、長期予後改善のためには心筋肥厚を予見しうる循環系パラメータを指標とした胎児期の心不全徴候の早期検出が重要である可能性があると考えられた。

2. 臍帯圧迫のヒツジ胎仔心機能に及ぼす影響

①目的

変動性一過性徐脈は周産期の脳傷害発生と密接な関連を有することが報告されており、また、変動性一過性徐脈はその発生機序に臍帯圧迫が深くかかわっていることから、分娩時

の臍帯圧迫と脳傷害発生との関連が想定される。動物実験により臍帯圧迫が脳傷害を誘発することが報告されており、臍帯圧迫が周産期の脳傷害発生の原因となっていることが示唆されるが、そのメカニズムについては十分検討されていない。胎児はガス交換を胎盤にのみ依存していることから、臍帯の血流遮断に伴うエネルギー代謝の低下や血行動態の変化は心機能の低下が介在している可能性がある。そこで、臍帯圧迫が心機能を低下させることにより、脳の低灌流を引き起こし、脳障害を発生するという仮説を立て、本研究を行った。

②方法

妊娠 130 日の雌ヒツジ(妊娠期間 145 日)11 頭を用いてハロセンによる吸入麻酔下にて手術を行った。胎仔の大腿動脈に 5Fr のビニールカテーテル、下大静脈へ超音波断層装置のガイド下にて 5Fr バルーンカテーテルを留置した。左総頸動脈より Alpha medical 社製 6Fr コンダクタンスカテーテル(3S-RH8DN-116)を左心室腔に挿入し、その内腔に Millar 社製圧センサー付 2Fr カテーテル(SCR-320)を留置した。

臍帯圧迫実験を行う前にコントロールとして Pressure-Volume Loops (PVLoops)を描き記録し、心機能評価のために下大静脈血流を 10 秒間遮断して前負荷の変化により PVLoops を移動させた。臍帯圧迫は完全臍帯遮断を 60 秒間を 5 回、90 秒間を 5 回、120 秒間を 5 回行った。実験中胎仔心室内血圧(最大値を Pmax とする)、左心室容積(拡張末期容積を EDV とする)、心拍数(HR)を経時的に記録し、PVLoops より Ees(収縮末期圧容積関係の勾配)、Eed(拡張末期圧容積関係の勾配)、SV(一回拍出量)、CO(心拍出量)、dP/dtmax(最大圧変化率)、Ea(実効動脈エラスタンス)を計測し、圧迫実験開始前(コントロール値)と比較した。

EDV は前負荷、Pmax・Ea は後負荷、Ees は心臓の収縮性、dP/dtmax は心筋の収縮性、Eed は心臓の拡張性、SV・CO はポンプ機能の指標として用いた。計測値は mean±SEM で表し、臍帯圧迫中の値と圧迫していないときの値(baseline 値)に分けて、実験経過による推移を two-way ANOVA 及び Post Hoc の Fisher 法を用いて検討した。臍帯圧迫中と圧迫していない時期との比較は臍帯圧迫中値とその圧迫の直前値とをペアとして two-way repeated measure ANOVA を用いて検討した。いずれも $p < 0.05$ である場合に有意差ありとした。

③結果

計測値は臍帯圧迫開始前の値をコントロール値、臍帯圧迫をしていない時期(圧迫解除中)の値を baseline 値、圧迫している時の値は圧迫中値として示す。

(1) 血液ガスの変化

pH は baseline 値・圧迫中値ともに有意に漸減した。pCO₂ は baseline 値漸増傾向を示し、実験後半では有意な高値を示した。圧迫中値は baseline 値とほぼ同様であった。pO₂ は baseline 値は後半にやや低下し 14-16mmHg となり、圧迫中値は baseline 値に比し有意に低下を示し、5-7mmHg となった。BE は pCO₂ の変化と相反する変化を示し、baseline 値・圧迫中値ともに有意に低下した。

(2) 循環系パラメータの圧迫の繰り返しによる変化

(a) EDV の変化 baseline 値・圧迫中値ともに有意な変化を認めなかった。

(b) Pmax、Ea の変化 Pmax は圧迫中値はいずれもコントロール値に対して有意に高値を示し、baseline 値との間にも有意差を認めた。Ea は Pmax と同様な変化を示したが、コントロー

ル値・baseline 値に比し有意差はなかった。

- (c) dP/dtmax、Ees の変化 dP/dtmax の圧迫中値は有意な変化を示さなかったが、baseline 値は 90 秒圧迫期間以降コントロール値に比し有意に高値を示し、臍帯圧迫中と比較しても有意差を認めた。Ees は baseline 値・圧迫中値ともに個体差が大きく、有意な変化を認めなかった。
- (d) Eed の変化 Eed は個体差が大きく、有意な変化を認めなかった。
- (e) HR の変化 HR の baseline 値は有意に上昇した。臍帯圧迫中値も上昇し、baseline 値との間には有意差を認めなかった。
- (f) SV、CO の変化 SV の臍帯圧迫中値はコントロール値に比し、有意に低下し、2 回目の圧迫時以降は大きな変化を示さなかった。baseline 値は 60、90 秒圧迫期間は変化しなかったが、120 秒圧迫期間ではコントロール値に比し有意に低下した。CO の圧迫中値は SV と同様に低下傾向を認めたがコントロール値に比し有意差を示さなかった。baseline 値は 90 秒圧迫期間でコントロール値に比し有意に増加し、圧迫中値とも有意差を認めた。

④考察

妊娠末期ヒツジ胎仔を対象とし、臍帯圧迫の反復、増強による胎児心機能の変化をコンダクタンスカテーテルを用いて検討した。臍帯圧迫中には一回心拍出量の有意な低下を認めた。また、圧迫していない時期には、臍帯圧迫の増強により心拍数、心筋収縮力は増加し、一回拍出量は維持されたが、更なる圧迫の増強により一回拍出量は有意な低下を示した。本研究により反復臍帯圧迫に伴う胎仔心臓ポンプ機能の変化とその過程が明らかとなった。臍帯圧迫は一回拍出量を圧迫中に低下させるだけでなく、圧迫解除後でもアシドーシスを進行させることにより低下させる。これが脳循環に影響を及ぼすことにより、臍帯圧迫は脳障害発生と関連を持つことが示唆された。

III. 結論

1. 双胎間輸血症候群の受血児は心筋障害や神経学的障害の発生頻度が高く、心筋肥厚と脳障害発生には有意な相関が認められた。
2. 臍帯圧迫の反復が機械的变化、低酸素、アシドーシスにより心ポンプ機能を低下させることを明らかにし、その機序について考察した。臍帯圧迫に伴うポンプ機能の低下は脳低灌流をもたらす可能性があると考えられる。
3. 周産期脳障害の発生原因として胎児期の心機能障害に注目し、双胎間輸血症候群における心筋肥厚と、臍帯圧迫に伴う心機能変化について検討した。心機能障害と脳障害発生との関連について今後さらに研究を進めていくことにより脳性麻痺発生のメカニズム解析につながるものと期待される。