

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 兵藤 博恵

本研究は周産期脳障害の発生に重要な役割を演じていると考えられる胎児の心機能障害に焦点をあて、胎児期の循環動態の異常を招く代表的疾患である①双胎間輸血症候群(TTTS)と②臍帯圧迫による胎児仮死における心機能障害を脳障害発生との関連から解析したものである。TTTS については後方視的な臨床的統計を行い、臍帯圧迫による胎児仮死については羊胎仔を用いた動物実験を行い、下記の結果を得ている。

① TTTS 群大児(受血児)における胎児期・新生児期の循環障害が脳性麻痺(CP)のリスクファクターになるという仮説を検証するため、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。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、Blicksteinの診断基準に基づいてTTTS群とnon-TTTS群の2群に分類した。在胎週数、分娩方法、分娩理由、妊娠中の治療方法、出生時体重・性別、心循環系障害の有無の評価として出生後カテコラミン使用・心筋肥厚・胎児水腫所見の有無、呼吸器系障害の有無、脳神経系障害の評価として脳室周囲高エコー域(PVE)・脳室周囲白質軟化症(PVL)・CPの有無について調査した。体重の大きい児を大児群とし、体重の小さい児を小児群として分類し、各因子について群間で比較検討した。

- 1) 在胎週数、分娩方法、分娩理由、妊娠中の治療方法、出生時体重・性別、出生後カテコラミン使用、呼吸器系障害は群間に有意差は認められなかった。
- 2) TTTS 群受血児は、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。一方、供血児は TTTS を発症していない一絨毛膜性双胎児と神経学的予後に差を認めないことが示された。

3) TTTS 群受血児では心筋肥厚や胎児水腫の有無により PVE・PVL の発症は有意な差を認めなかったが、CP の合併率は有意差を認めた。特に心筋肥厚の有無は CP 発生の有無と密接な相関を示し、TTTS の受血児に認められる心筋肥厚の神経学的予後における意義が明らかになった。

② 周産期脳障害に関する臨床データや動物実験により、臍帯圧迫が周産期の脳傷害発生の原因となっている可能性が報告されているが、そのメカニズムについては十分検討されていない。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胎児の心機能低下を招き、それが脳の低灌流を引き起こし、脳障害をもたらす可能性があるため、まず臍帯圧迫の胎児心機能に及ぼす影響について検討した。妊娠末期ヒソジ胎仔 11 頭を対象とし、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。計測値は臍帯圧迫中の値と圧迫していないときの値に分けて、それらの実験経過による推移を検討した。

- 1) 臍帯圧迫中には一回心拍出量の有意な低下を認めた。
- 2) 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心拍出量の有意な低下を示した。
- 3) 臍帯圧迫は機械的刺激・低酸素・アシドーシスを進行させることによって一回拍出量を低下させる。これが脳循環に影響を及ぼすことにより、脳障害発生と関連を持つ可能性があることが示された。

以上、本論文は双胎間輸血症候群においては心筋肥厚が脳障害と有意な相関があることを初めて明らかにした。羊胎仔実験においては反復臍帯圧迫が心臓の一回拍出量を低下させることにより脳低灌流を起こしうる可能性があることをコンダクタンスカテーテルを用いた観察により初めて明らかにした。本研究は胎児期および分娩中の心機能低下が関与する周産期の脳障害発生さらに脳性麻痺発生のメカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。