

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目：羊水循環と胎児胎盤循環との関連に関する研究

指導教員：上妻志郎助教授(女性診療科・産科)

東京大学大学院医学系研究科

平成 14 年 4 月進学

医学博士課程

生殖・発達・加齢医学専攻

氏名：小松篤史

【背景】

羊水量の異常は日常の診療において遭遇することが多く、周産期死亡及び罹病を高率に伴うことから、妊娠中の異常として临床上重要である。羊水量の異常を来たす疾患は多く、その中には消化管閉鎖や尿路閉鎖などのように原因が明らかなものもあるが、その発生メカニズムが明らかにされていないものも少なくない。羊水量に影響を与える因子としては、羊水腔への流入として胎児尿と胎児肺胞液、羊水腔からの流出として胎児の嚥下と羊膜絨毛膜内において羊水を直接胎児血管内に吸収する経路である intramembranous pathway (IMP) があり、この両者のバランスにより羊水量は決定される。IMP は他の流入路を遮断しても羊水が胎児に吸収されることからその存在が提唱されたものであり、羊水量調節におけるその重要性が注目されている。臍帯動脈の本幹である絨毛毛細血管では胎児と母獣との物質交換が行われており、一方その分枝である羊膜絨毛膜毛細血管は IMP の機能と密接に関係していると考えられている。臍帯胎盤血流はこの両者の毛細血管群を分枝していることから、羊水-胎児-母獣における水代謝において重要な役割を果たしていると考えられる。

【目的】

過去の報告では胎児食道を結紮した妊娠ヒツジの羊水腔内へ蒸留水を注入し、羊水・胎児血・母獣血浸透圧、胎児血圧、心拍数を観察することにより、IMP により羊水が吸収さ

れること、さらに胎仔食道の結紮は結紮していないものと比較しその吸収を促進することを示した。しかしながら、その観察は蒸留水注入により各種生理機能が大きく変化する急性期に限られており、蒸留水注入により作成された新たな環境に対し胎仔がどのように適応していくかについては検討されていない。また、IMPの機能や胎仔の生理機能に影響を及ぼすと考えられる臍帯胎盤循環がどのように変化するかについても明らかにされていない。そこで本研究は、胎仔食道を結紮していない生理的な状態において羊水腔内へ蒸留水注入し、各種生理機能の変化及び浸透圧の変化を長時間にわたり観察することにより、胎仔が新たな環境に適応していく過程を明らかにするとともに、臍帯動脈血流量を測定し、その変化のメカニズムについて検討することを目的とした。

【方法】

対象は妊娠末期のヒツジ11頭で、無菌的かつ全身麻酔下で手術を施行した。母獣下腹部正中切開にて開腹、子宮壁を切開し胎仔頸部動静脈にカテーテルを挿入し、次いで胸部に羊水カテーテルを装着、臍帯の胎仔側根部の臍帯動脈に超音波血流計プローブを装着し、子宮壁を縫合し閉腹した。最後に母獣頸静脈にカテーテルを挿入し手術終了とした。術後の回復期間として72時間をおいた。

実験は60分間のコントロール期間をおいた後、羊水腔内に1500mlの39.5℃の温蒸留水(浸透圧0 mOsm/kg)を10分間かけて羊水カテーテルより注入した。臍帯動脈血流量・胎仔血圧に関してコントロール60分間及び注入開始360分後まで連続して測定を行った。羊水・胎仔血・母獣血をそれぞれコントロール時に2回と注入開始後30分・60分・90分・120分・180分・240分・300分・360分と24時間に採取し、羊水浸透圧・胎仔血及び母獣血浸透圧を測定した。胎仔血・母獣血に関してはさらに血液ガス分析及び電解質を計測した。胎仔血・母獣血は採取後一部を遠心し血漿成分を分離して、血漿部分の色調により溶血の有無を観察した。

データは絶対量及びコントロールからの変化量を求め、 $\text{mean} \pm \text{SEM}$ で表示した。統計学的には時間に対してone-way ANOVA repeated measuresを用い、post hocとしてBonferoni testを採用した。さらに、浸透圧の変化と胎児胎盤系の変化を比較するために各データ間の相関を検討し、Pearson r-valueを求めた。

【結果】

実験を行った11頭のうち4頭は低酸素血症であったため、以下の検討より除外した。

羊水浸透圧は注入直後に急速かつ有意な低下を示した後、漸増傾向を示した。胎仔血浸透圧は注入直後より有意な減少を示し、その後さらに減少を続け180分後に最低値となりその後はほぼ一定の値を示した。母獣血浸透圧は注入直後にわずかな減少を示したがその後はほぼ一定であり、180分後から240分後にかけて明らかな減少を示し、その後は再びほぼ一定の値を示した。

胎仔動脈血圧は60～120分後にかけて有意な上昇を示し、その後は漸減傾向を示し、360分後にはコントロール値まで回復した。

胎仔動脈血液ガス検査では、蒸留水注入によりPaO₂及びpHの有意な減少が観察され、PaCO₂は有意な増加がみとめられた。

胎仔血ヘマトクリットは蒸留水注入により有意な上昇を示し、その後は漸減して30分以降は逆に有意な減少がみられた。

臍帯動脈血流は蒸留水注入後30分間で約27%の有意な減少がみとめられた。その後は漸増傾向を示し、360分後にはコントロール値の約79%となった。臍帯動脈血管抵抗は注入により有意に上昇し、65分後に最高値を示し後は漸減傾向を示した。

羊水浸透圧と臍帯動脈血流量との間($p<.001, r=0.730$)、及び羊水浸透圧と臍帯動脈血管抵抗との間($p<.001, r=0.745$)には相関関係がみとめられた。一方、羊水浸透圧と胎仔血圧との間には有意な相関はみとめられなかった。

胎仔血サンプルはコントロール時には黄色透明の正常血漿の色調を呈していたが、30分後には赤色調となり、溶血が起きていると考えられた。この変化は60~120分後にピークとなり、その後はコントロール時の色調に近づいた。

【考察】

本研究において、蒸留水を羊水腔内に注入し羊水-胎仔血-母獣血浸透圧を経時的に測定することにより、羊水は徐々に胎仔に吸収され胎仔血浸透圧は低下するが、胎仔から母獣への水の移行は直ちには起こらず、胎仔血浸透圧が低下した後に促進され、それにより胎仔血浸透圧が安定する様子が観察された。

注入開始から 180 分後までの間にみられる羊水浸透圧の増加と胎仔血浸透圧の減少は、蒸留水注入により低張となった羊水が胎仔に吸収され、より高張な尿が羊水腔内に排泄されることによって生じる。

胎仔血浸透圧は 180 分後以降ほぼ一定の値で安定しているのは、羊水-胎仔血浸透圧較差が縮小し IMP における吸収量が減少すること、及び胎仔血-母獣血浸透圧較差が拡大し胎盤における母獣への水の移動が増加したことの両者が関与していると考えられる。この時期には胎仔は自らを安定させた状態を保ちながら羊水腔の水を母獣へ送るポンプの役割を果たしていると解釈することができる。

羊水腔内への蒸留水注入により 30 分後には臍帯動脈血流量がコントロール時の約 73%に減少し、その後臍帯動脈血流量は低値のまま推移した。

羊水浸透圧の変化が臍帯動脈血流量の変化を惹起するメカニズムについてはいまだ解明されていないが、羊水浸透圧の変化と臍帯動脈血流量の変化及び臍帯動脈血管抵抗の変化との間に強い相関関係がみとめられ、臍帯動脈血流量は羊水浸透圧との直接関係があるものと思われる。これには溶血及び羊膜上皮細胞由来の化学伝達物質分泌が関与している可能性が考えられる。

本研究では 30 分後以降に胎仔血において溶血が確認されたが、その浸透圧値から全身の血管内で溶血が起きているとは考えられず、溶血が起きているのは、羊膜絨毛膜毛細血管局所であると考えられる。溶血が起これば血漿内にヘモグロビンが放出され、これに

より血管収縮・血流の減少・エンドセリン-1 の発現の増加が惹起される。本研究において血圧と溶血の推移が類似していることもこれを支持する。しかし、溶血現象もほぼ鎮静化し胎仔動脈血圧も正常化した 180 分後以降も臍帯動脈血流量は減少したままであり、溶血以外のメカニズムを考える必要がある。

一方で、羊膜上皮細胞が低浸透圧刺激によりエンドセリン-1 などの血管収縮物質を分泌し、それにより血管収縮を惹起して臍帯動脈血流量の減少につながった可能性も考えられる。

臍帯動脈血流量を減少させる因子として循環血液量の減少も挙げられる。胎仔血ヘマトクリットの有意な上昇はそれを示しており、胎仔血漿浸透圧の減少による血管収縮及び細胞間質へ水の移動が関連しているものと考えられる。

臍帯動脈血流量の減少が IMP における水の移動にどのような影響を与えるかは、いまだ明らかになっていない。臍帯動脈血流量と胎盤における水の移動とは正の相関があり、羊膜絨毛膜毛細血管における血流減少が羊膜を介する水の移動である IMP の吸収量を減少させる可能性が考えられる。羊膜での水の移動の減少は結果として胎仔血浸透圧の急激な低下を防いでいる可能性があり、羊膜が羊水浸透圧のセンサーとしての役割を果たしている可能性が示唆された。

【結論】

ヒツジ胎仔の羊水腔内への蒸留水注入により胎仔血浸透圧の速やかな低下がみとめられ、その機序として IMP による羊水吸収の増加が考えられた。180 分後以降は胎仔から母獣への水の移行の増加に伴い胎仔血浸透圧は一定となり、また IMP による羊水吸収に伴う溶血も軽減することにより胎仔動脈血圧の変化も消失し、胎仔は自らの循環動態を変化させることなく羊水腔から母獣へ血液を送るポンプの役割を果たしていることがわかった。

臍帯動脈血流量の変化は羊水浸透圧の変化と強い正の相関を示し、羊水浸透圧の低下が直接的に臍帯動脈血流量を減少させていることが示唆される。この機序としては、羊膜絨毛膜毛細血管での溶血による臍帯動脈血管の収縮、及び羊膜上皮細胞からの血管収縮物質の分泌、細胞間質への血漿成分の移動による循環血液量の減少などが考えられる。

羊膜絨毛膜毛細血管及び羊膜上皮細胞がセンサーとして羊水浸透圧の低下を感知し、血管収縮を起こして臍帯動脈血流量を減少させ、低浸透圧環境に対する胎仔の適応を助けている可能性が示唆された。