

SFDの要因と対策に関する研究

日本医科大学第二病院産婦人科教室

荒木 勤 力 武 義 之
重田 優 武 井 邦 彦
川崎 尚 和

I メトヘモグロビン血症によるラットSFDの実験的発症

研究目的

胎内発育遅延児(FGR)の成因を解明するには、現在のところ動物を用いた方法に依存している。その実験的ラットFGRの作製法には(1)飢餓飼育、(2)胎盤血管栓形成、(3)子宮動脈結紮による血流抑制、(4)腎臓出および腎動脈一部結紮による高血圧作製、(5)Actinomycin DおよびMTX投与による胎盤組織の破壊などの方法が応用されている。しかし(1)を除く他の方法は手術操作や組織細胞の強力な蛋白合成阻害物質であり、自然に近い環境下での作製法ではない。今回、私共は母体に実験的MetHb血症を誘発させ、低酸素状態を持続させることによって、ラットFGRの作成を試みた。

研究方法

妊娠ラット30匹に、妊娠10日以後から亜硝酸ソーダ(NaNO_2) 20mgを10日間連日、朝夕経口投与を行い、同様に生理食塩水(0.9%NaCl) 1mlを経口投与した対照群と比較した。対照群、処置群ともに妊娠20日目にMetHb濃度を測定し、帝切によって得られた胎仔体重と胎盤重量について比較した。さらに胎盤の床脱落膜および絨毛の組織学的検討を光顕・電顕的に行った。

成績

1) 人工的にMetHb血症を誘発させると、妊娠ラット全例にcyanosisを認めた。しかし帝切にてえられた胎仔の胎内死亡、母体死亡はほとんど認められなかった。

2) 同腹の胎仔においては、胎内発育遅延の程度は等しく、FGRの体重に個体差は著明でない。

3) 胎仔重量は対照群で $4.68 \pm 0.28 \text{ gr}$ 、 NaNO_2 投与群では $2.92 \pm 0.32 \text{ gr}$ であり、対照群に比べて約38%の体重減少を認めた。(表1)

4) 胎盤重量は対照群で $0.40 \pm 0.05 \text{ gr}$ 、 NaNO_2 投与群で $0.31 \pm 0.03 \text{ gr}$ で、対照群に比べて約23%の重量減を示した。

5) 胎仔/胎盤重量比は対照群で 11.7 ± 0.12 、 NaNO_2 投与群では 9.24 ± 0.26 であった。

6) 対照群の2倍標準偏差値以下をFGRとすると、実験的FGR作成率は63.6%であり、3/2標準偏差値以下をEGRとすると、90.9%の高率にFGRを作成することができた。この時のMetHb濃度の平均は対照群で8.16%であり、実験群では16.06%であった。

7) 組織学的検索では、対照群に比べて明らかにanoxiaによる乏血状態を示し、fibrinoid変性および絨毛間血栓を認め、また母児組織接触面の電顕的観察では核周囲の空隙形成、細胞小器官の減少、ミトコンドリアの膨化・小空胞の増加を認めた。

8) ヒトにおける出生時体重とMetHb濃度との関係は、1,500gr以下の極小未熟児群で最も高値をとり、その平均は $3.36 \pm 0.95\%$ であるが、低出生体重群では $3.19 \pm 1.16\%$ 、2,301~4,000gr群では $2.81 \pm 0.94\%$ と減少し、4,001gr以上の高出生体重児群においてはさらに $1.60 \pm 0.73\%$ と著減を示した。

考察および要約

人工的に二次的慢性高MetHb血症を惹起させることにより、酸素運搬機能の障害が、胎盤の特に母児接触面に影響をおよぼし、胎盤機能を低下させ、胎児を低酸素環境下におき、FGRを誘発するのではないかと示唆された。したがって、妊

娠中は非妊娠時よりすでにMet Hb濃度が高いうえ、種々の酸化剤に対する感受性も高いから、 NaNO_2 を含む食餌、Met Hbを作る薬剤（フェナセチン、サルファ剤、アスピリン等）の摂取はSFD予防のうえにも慎重を要する。

II ウサギに投与されたMaltose- U^{14}C の仔への移行とFGRに対する臨床的応用価値

研究目的

われわれは二糖類マルトースをヒト妊娠末期の母体に投与した場合、約48%の割合で胎盤を通過し、胎児に移行することを明らかにしてきた。今回、胎盤を通過したマルトースの胎児生体内分布を、グルコースと比較しながらウサギを用いた全身オートラジオグラフィにて検討した。

研究方法

妊娠28日目のウサギ耳静脈より、放射能50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}/\text{hr}$ をもったマルトースおよびグルコースの10%糖液を投与し、経時的に子宮凍結切片片を作製し、オートラジオグラムの解析に供した。

成績

オートラジオグラムによるウサギ胎仔の各組織の放射能を分別定量した結果、マルトース投与後60分では、胎仔各臓器組織の均一的な分布は認めず、胎盤、血液などの分布が主であった。一方グルコースでは胎仔のほとんどの臓器に均一的な

分布像がみられた。

グルコースの胎仔各臓器組織の分布像が最高になるのが投与後120分であり、それ以後はradioactivityも減少してきた。一方、マルトースの各組織への分布速度はグルコースに比して緩徐であり、投与後120~240分で最高に達した。（写真1）

母体血中および胎仔血中のグルコースとマルトースのradioactivityは母体では投与後2時間目で最高になり、胎仔ではグルコースは投与2時間、マルトースでは投与後2時間から4時間目で最高値を示した。

家兎に妊娠10日目より、マルトースを6g/kg/day、連日20日間投与すると、control群よりも平均12.9gの胎仔体重増加を認めた。（図1）また、胎仔の血糖、Insulinには影響をうけないことも確認した。

考察および要約

一般にマルトースの母体から胎仔の各組織への分布速度はグルコースに比べて緩徐であるが、組織からの消退も緩徐であり、long acting的作用を示すことが明らかにされた。したがってインシュリン依存性のないマルトースをFGR例に使用することはエネルギー代謝をはじめとした胎児代謝面で価値の高いものであるといえる。

表1 メトヘモグロビン血症による胎仔，胎盤の重量変化

	胎仔重量(g)	胎盤重量(g)	胎仔/胎盤重量比
対照群	4.68 ± 0.28	0.40 ± 0.05	11.70 ± 0.12
NaNO ₂ 投与群	2.92 ± 0.32	0.31 ± 0.03	9.42 ± 0.26

図1 maltose およびglucose 投与における家兔胎仔体重の比較

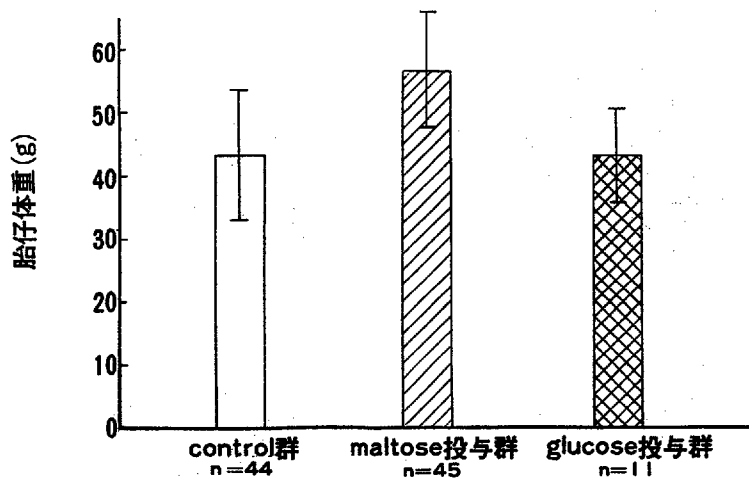
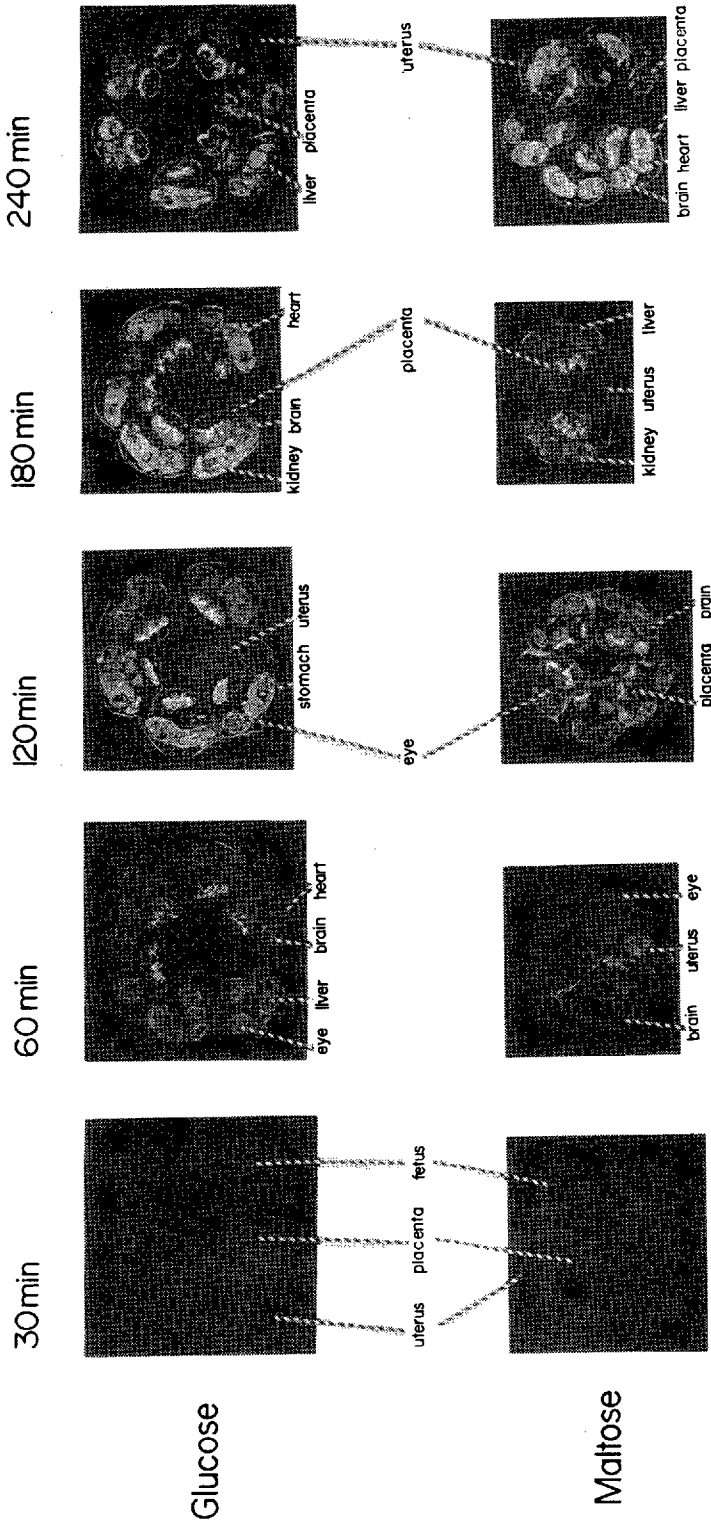


写真1



Rabbit: 20 days of gestation Sugar: 1.0 g/kg (10% solution)
 0.5 g/kg/hr

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

研究目的

胎内発育遅延児(FGR)の成因を解明するには、現在のところ動物を用いた方法に依存している。その実験的ラット FGR の作製法には(1)飢餓飼育、(2)胎盤血管栓塞形成、(3)子宮動脈結紮による血流抑制、(4)腎剔出および腎動脈一部結紮による高血圧作製、(5)Actinomycin D および MTX 投与による胎盤組織の破綻などの方法が応用されている。しかし(1)を除く他の方法は手術操作や組織細胞の強力な蛋白合成阻害物質であり、自然に近い環境下での作製法ではない。今回、私共は母体に実験的 MetHb 血症を誘発させ、低酸素状態を持続させることによって、ラット FGR の作成を試みた。