

C. ハイリスク胎児の治療法開発に関する研究

岩 崎 寛 和
中 野 仁 雄
鈴 森 薫
森 山 郁 子

研究目的および対象

研究対象および研究目標を明確にするため、研究協力者において、ハイリスク胎児の定義より考察した。ハイリスクという言葉は英語の High Risk Pregnancy の High Risk を邦語に訳したものであると思われるが、非常に漠然とした言葉であり、広い範囲の疾患を含んでいる。妊娠・分娩現象は、人間の生物としての生理的営みのひとつであり、大部分の妊娠は正常な経過を辿るものの、妊娠の母体に対する影響は非常に大きく、常に異常妊娠分娩と変化する危険性を有している。従って、すべての妊娠が程度の差はあるもののハイリスクであるとも考えられる。その中でも母体異常・胎児異常を引き起こす率が高い疾患を合併したときハイリスク妊娠と呼んでいるが、どのような疾患をこの範疇に入れるかということについては、その時代および各個人の考え方によって狭くなったり広くなったりする。たとえば、妊娠中毒症や糖尿病、腎炎などのような合併症をハイリスク妊娠と呼ぶのに異論は無いと思われるが、前期破水や遺伝性疾患合併などの場合には、発生した妊娠時期や種類によりハイリスクの範疇に入ったり入らなかったりする。このようにハイリスクという言葉自体が不明確であるが、われわれに与えられた課題はハイリスク胎児を広く捉え、胎児そのものに異常がある場合・胎児の環境が悪化している場合・胎児や母体に異常が無くとも早産のように未熟児出生が予想される場合、いずれの場合にもすべて胎児に対する危険が存在すると考え、研究の対象とすることにした。

従来胎児は母体子宮内に守り育てられており、

子宮内環境が胎児にとって最良の環境であるから外部より干渉することは出来ないとする考え方が支配的であった。ところが、これまで新生児死亡の最大の原因であった分娩管理が改善され、周産期死亡率が低下してくると、さらに周産期死亡率を下げるためには子宮内での胎児異常をも治療しなければならなくなって来た。また、社会的にも少産傾向が顕著となり、一生の間に1人か2人の子供を生むだけなので、生まれた子供はすべて健康な子供でありたいとの要求が強くなり、患者側からも胎児に関する関心も高まってきている。

それゆえ、産科側の対応も変化し、胎児適応の帝王切開が増加し、またほとんどの診療所においても超音波診断装置を備え、妊娠中に胎児の成長を監視する体制が整ってきている。このように以前とはかなり異なった妊娠管理が行われるようになってきた結果、胎児異常が発見される率は年々高くなり、また診断される妊娠時期も早くなってきている。ところが、発見された胎児の異常をどのように治療をするかについては、特定の疾患については進歩してきたものの、いまだ十分に解決されていないことが多い。数年前より、これまで聖域とされてきた子宮内胎児に直接手術を施行する胎内手術の報告が主に米国よりなされ、我が国においても胎児に対する子宮内操作に関心が高まってきている。

研究方法および結果

1. 我が国での胎児診断・治療の現状調査

我が国の胎児診断・胎児治療が実際にどの程度おこなわれているのか、またどの程度の診断・治

療を考えているかを知るため、当研究班29機関に対してアンケート調査を行った。25機関より回答があった。

a. 胎児診断方法

比較的長い歴史を持つ羊水穿刺と最近開発された絨毛採取、胎児採血、胎児皮膚生検について調べた。

羊水穿刺による染色体分析は25機関のうち22機関が現在実施しており、のこり3機関も過去においては実施していたとのことなので、全機関経験をもち検査法としては確立されている。

次に染色体分析に関して羊水穿刺に変わる可能性のある絨毛採取は、7機関で実際の経験をもち、しかも13機関で実施の予定があるとしているので、近い将来羊水穿刺と同様広く行われるものと思われる。

胎児採血に関しては、6機関が必要な症例があれば実施するとしており、3機関がすでに実施している。

胎児皮膚生検も同様に3機関が実際に症例応用をしている。

b. 胎児治療

IUGR治療に従来経母体栄養療法を行っていたがその効果に疑問があり、現在はおこなっていないという機関がほとんどであった。したがって胎児発育遅延に関しては消極的意見が多かった。

子宮内感染に対して、母体に抗生物質を投与する方法は当然の治療法であるが、一歩進んで羊水穿刺法または子宮頸管を介しての直接羊水内投与方法を積極的におこなっている機関も多くあった。しかし、胎児に直接注射する方法を行っている機関はなかった。

Rh不適合妊娠の際の胎児輸血の経験は4機関が報告している。最近欧米で話題となっている胎児輸血は臍帯血管に輸血する方法である。わが国においては、Rh陰性患者の絶対数が少なく、しかも近年Rh感作を受けた可能性のある場合Rh抗体生成を予防するグロブリン注射を行う方法が全国的に普及しており、胎児輸血を必要とする患

者がほとんど存在しないため、臍帯血管を用いた胎児輸血はおこなわれていないものと思われる。

胎児に心疾患が存在する場合、心疾患の種類によっては子宮内で心不全におちいり子宮内胎児死亡を起こすこともある。この場合、母体にジギタリスのような心臓薬を投与すると胎盤を通して胎児に移行し、胎児を助けることができる場合がある。この治療法は3機関で経験があると報告された。

2. 米国における胎内治療、とくに胎児外科の現状

〈研究目的および方法〉

1980年代前半より、これまで不可能と考えられて来た子宮内胎児への直接胎児手術がなされ始めた。

胎児手術の必要性としては、ある種の先天性疾患では子宮内で病変が進み、出生時にはすでに重要器官が不可逆的障害を受けており治療できず死亡するものがある。たとえば尿道閉鎖が存在すると、妊娠早期より腎臓より尿産生が始まるが排出することが出来ず、泌尿系全体の圧が高まり水腎症となり腎機能が失われる。妊娠後期にこのような状態が発生するのなら、発見した時点で妊娠を終了させ体外治療を行えば良いのであるが、妊娠18週とか20週前後で尿貯溜が始まることが多い。この時点では胎児の体外生存は期待できないので、体外生存可能となる時期まで子宮内で減圧することが胎児の出生後の予後に直接結び付くことになる。

このような治療の可能性のある疾患として尿路障害、水頭症、横隔膜ヘルニアなどがあげられている。

以上のように理論的には胎児手術は不可欠な治療法と思われるが、実際に胎児手術をした場合の予後および普及度を文献で調べるとともに、実施機関の一つである米国 North Carolina 大学において調査した。

〈結 果〉

世界的統計としては、International Fetal Surgery Repository という組織があり、全世界で行

われた胎児手術の症例を集計し治療法の確立・評価をおこなっている。

この機関の最新の報告によると(表1), 1982年より1985年の間に尿路障害に対する胎児手術は73例施行され, 30例(41%)が生存し43例(59%)が死亡した。また死亡例の3例が子宮内手術そのものの影響により死亡している。水頭症の子宮内減圧療法に関しては, 41例施行され死亡7例, 生存34例であるが, 生存例34例のうち出生後正常発育を示しているのは12例であり, 軽度から中等度の障害があるもの4例, 重度の障害を持つもの18例であると報告している。

North Carolina 大学においては, 表2に示したように, 水頭症, 尿路障害, 肺水腫, 胎児腹水などに胎児手術を施行している。この大学においては, その適応や方法もさることながら, 胎児手術を行う場合, 産科の独走をチェックするため新生児専門医, 神経科医, 小児泌尿器専門医, 神経外科医, 超音波専門医およびケースワーカーを含めた機関を作り, まず診断に誤りはないか, その疾患を放置した場合の予後, 胎児手術の安全性の問題, 胎児手術をした場合の予後の評価につき検討をする。そして胎児手術以外に治療法がなく, 胎児手術が有効と認められる場合にのみ胎児手術を患者の同意のもとに認めるという方式をとっていることである。

この大学での基準は胎児水頭症に関しては, 水頭症が高度であること, 左右脳室が対象であり単純水頭症であること, 進行性であること, 妊娠30週以内であること, ほかに異常の認められないことをあげている。

閉塞性尿路障害については, 両側性あるいは通常の閉塞であること, 高度の羊水過少をとまっていること, 進行性水腎症であること, 妊娠30週以内であることとしている。

〈考 察〉

胎児手術は, 適応疾患が少なく, 現在適応とされている疾患についても妊娠週数によっては胎内治療が良いのか体外治療が良いのか議論のあると

ころである。欧米各国においては, 胎児尿路障害と胎児水頭症に対する胎児外科治療がおこなわれているが, 手術療法の手技の検討とともに, 手術後の予後についても検討を要する問題となっている。

この意味において, 米国のNorth Carolina 大学における判定会のような場を作り, ある疾患が見つかった場合, 胎児手術が必要不可欠であるか否か, また胎児手術の予後への期待度はどの程度であるかを検討する必要がある。そして, このような検討をする場合, 産婦人科の判断だけでなく, 関連する専門家の意見を聞くことが重要であると思われる。

3. 直接胎児心電図採取法

〈目 的〉

胎児不整脈の発見は容易であるが, 不整脈の種類・原因の検索をしようとするとき, 胎児は妊娠中は母体子宮内で成長しているため母体を通じて間接的に検査することになり, 心機能評価の検査法はむづかしい。

心臓機能の評価するうえで基本となる胎児の心電図誘導法としては, 経母体腹壁間接誘導法と児頭誘導法がおこなわれている。経母体腹壁誘導法では, 母体心電信号が強いため胎児の心電信号は隠されてるので, 胎児心電成分としてはQRSピークしか検出できない。一方, 児頭誘導法では胎児より直接信号を誘導するので, 信号の精度としては, 充分満足のいくものであるが, この検査は分娩がある程度進行し, 破膜した後に限られる。結局, 妊娠を継続したままで診断上価値のある心電図は採取できなかった。今回われわれは, 妊娠を継続したままで分析に耐えられる胎児心電図採取法を開発したので報告する。

〈方法および対象〉

われわれの直接胎児心電図誘導の基本は, これまで胎児心電図が妊娠中観察できなかったのは, 胎児心電を母体腹壁を通して間接的に観察しているため, 胎児の弱い電気信号を増幅すると母体心臓の電気信号も一緒に増幅され, この2つを分離することができなかったことに原因があると考え,

表1.

International Fetal Surgery Repository による集計

(1982-1985) 7カ国、21 施設			
	No. of Cases	No. of Survived	No. of Death
Obstructive Uropathy	73	30(41%)	43 (3)Procedure-related
Obstructive Hydrocephalus	41	34(83%)	7
		Normal:12	
		Mild or Moderate Handicap: 4	
		Severe Handicap:18	

From New Eng J Med 315:336,1986

表2.

UNCにおけるFetal Surgery の成績

Hydrocephalus :	6	Norm:1,Mild:4,Ab:1
Ureteropelvic Junction Stenosis :	1	Norm:1
Hydrothorax :	1	Norm:1
Fetal Ascites :	1	Norm:1
Bladder Obstruction :	10	
Urethral Atresia :	3	Plum.Hypo:2,Ab:1
Urethral Valve :	3	Norm:3
Cloacal Valve :	2	Ab:2
Prune Berry :	2	Norm:1,In utero:1

胎児に直接心電電極をとりつけて観察すれば、解析可能な心電図を得ることが出来るという事である。

胎児より信号を導出するための電極を図1に示す。この電極は21から23ゲージで長さ30cmのPTC針を改造して自作した。

PTC針は内套針と外套針よりなっている。まず、内套針を抜き取り、外套針の先端を胎児に接触したとき胎児を傷つけないように丸める。そして、内套針のかわりに軟エナメル線をその先端が外套針よりわずかにでるまで挿入する。そして、この軟エナメル線の先端の部分のみの被膜を剥がす。この自製の電極は使いすてとし、ホルムアルデヒドによるガス滅菌をして用いた。

この電極を子宮内に入れ、胎児に接触させると、内套針となっているエナメル線先端の被覆を剥がした部分と外套針とが胎児に2点で接触する。内套のエナメル線は、エナメル被膜によって外套針と絶縁されているので胎児と接触した2点間の電位差が得られる。この電位差を増幅することにより胎児心電図観察することができる。

胎児胸壁の皮膚に電極を接触させた場合、通常数10mA程度の信号が得られた。そこで、この信号を日本光電社製の生体電気増幅器を用いて約100倍に増幅し、また胎児の運動より生ずる低周波成分を除去するため、時定数0.03mS程度のハイパスフィルターを用いて雑音の除去をおこなった。さらに、商用周波数の50Hz付近のノッチフィルターも使用した。このようにして増幅して得られた信号を通常的心電計に導き、観察したが、不感電極は同時にモニターしている母体心電の合成信号を用いた。母体の心電図をとともに観察する理由は不感電極を合成するためと、胎児が徐脈である場合母体心電を胎児心電と誤認しないために同時に観察した。さらに、視認性をよくするため記録紙に書くとともに、ブラウン管上にも描出できるようにし、胎児心電が一番よく検出できるように胎児にあてる電極の位置を調節した。

対象患者は妊娠18週より妊娠34週において胎児

心調律異常が存在した患者および胎児水腫・羊水過多・胎児奇形が認められ羊水造影が必要であった患者である。

実際の手技は、胎児不整脈を発見した場合、まず超音波断層法により、心奇形の有無とBモード・Mモードにより、心奇形の有無、僧帽弁・三尖弁の動きと心室の運動の関係を調べる。さらに、その他の随伴奇形の有無及び、胎児発育の評価などの一般的スクリーニングをおこなう。以上の情報を得たうえで心電図の観察をおこなう。

分娩室において、羊水穿刺と同様にまず超音波断層装置により胎児・胎盤の位置を確認し、胎盤を避けしかも胎児胸壁に電極を到達させるのに良い母体腹壁の穿刺位置を決める。消毒は、開腹手術に準じる。麻酔は局所侵潤麻酔で充分であり、腰椎麻酔や全身麻酔は心要ない。電極は先にも述べたように胎児を傷つけないために、先端を丸めてある。したがって、電極を子宮内に入れるにはトロカーのようなガイドが必要である。そのために、はじめに18ゲージのプラスチック製の外套を持つベニウラ針で母体腹壁・子宮を穿刺し子宮内に到達する。そして羊水を染色体分析やその他の検査のために採取し、内套金属針を除去し、かわりに、心電電極を挿入する。心電電極の先端を超音波のガイドにより、胎児胸壁に接触させる。胎児心電を採取するためには、電極の先端を胎児体表に接触させるだけで充分であった。胎児のどの部分に電極を接触させても、胎児心電図は採取可能である。しかし、S/N比の良い精密な心電図は胸壁または背部で胎児心臓に近い体表に接触したとき得られた。

〈 結 果 〉

これまでに、妊娠19週から妊娠37週までの11例の不整脈について胎児心電図を検査した。得られた心電図の一例を図2に示した。この症例では、P波とQRS群の関係をみるとP波（上段矢印）とQRS群にまったく関係がなく、完全房室ブロックと診断された。この診断は39週で分娩した新生児よりの心電図で確認された。

他の例でも得られた心電図すべてにおいて、P、

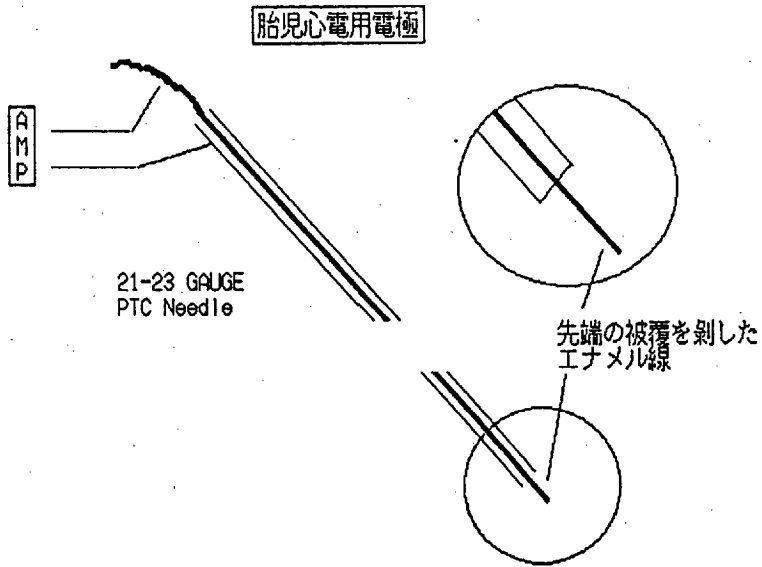


図 1.

Direct Fetal Electrocardiogram (34W 5D)

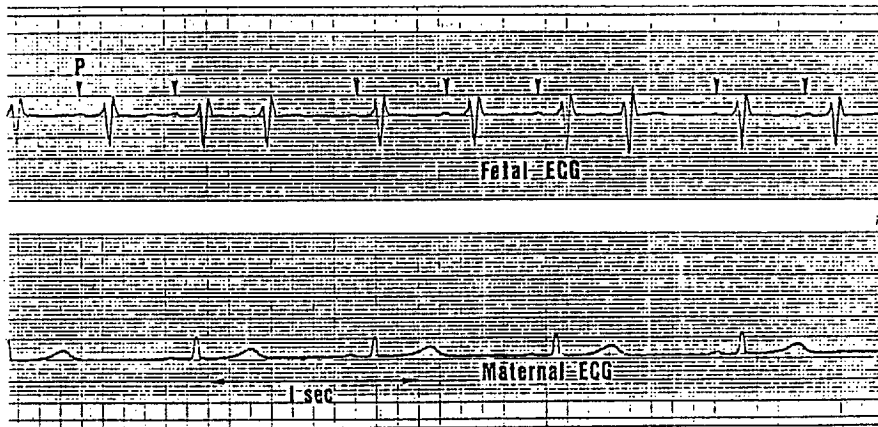


図 2.

QRS波は明らかに判別でき、ときにT波の判別も可能であり、分娩様式・分娩時期の決定等に利用された。

また全例において、胎児心電図採取による子宮収縮、胎児心音変化、子宮内感染などの障害は認められず妊娠を継続した。

〈考 察〉

これまで、胎児心電図は分娩時に破膜し児頭に双極電極を装着して観察する方法か、母体腹壁を通じて観察する方法かのどちらかしかなされていなかった。児頭誘導法では、得られる心電図は分娩後と同等の精度で観察できるのでその精度には不満はなく、充分臨床検査として実用になる。ところが、この方法は破膜後でなければ検査できない。すなわち妊娠を継続したままでは検査できないことにより出生前には用いることは出来ない。これに対して経母体腹壁誘導法は、母体腹壁に電極を装着する非侵襲的方法であるので妊娠を継続したままで観察可能である。しかし、心電図の精度としてはR波のみしか検出できないのでやはり不整脈の出生前診断に用いることは出来ない。

強い母体心電信号に囲まれて弱い胎児心電信号が存在することを考えると、分解能の高い胎児心電図を観察するためには胎児に直接電極を接触させる以外に方法はないと思われる。胎児に電極を到達させ、しかも妊娠を継続させるには経路として母体腹壁より穿刺する以外にない。羊水穿刺がはじまったとき極初期に経腔的に子宮頸管を通して穿刺を行った時期があった。このとき破水と子宮内感染が起り現在の経腹的穿刺法が定着した。この経過をみても分かるように、妊娠を継続させて胎児にアプローチするには経母体腹壁が安全な方法である。以上の考察により妊娠中の胎児心電図採取は原理的にわれわれのように電極を母体腹壁・子宮壁を貫通して胎児に接触させる以外にないと思われる。

胎児心電モニターシステムの方法としては、心電電極を胎児に直接接触させる以外ないことになるので、このシステムの改良としては子宮胎児へ

の侵襲を如何に少なくするかということに限られて来る。現在でもほぼ羊水穿刺と同様の侵襲であるが、さらに細い電極で観察が可能となるよう努力をしている。

4. 母体・胎盤経由のIUGR治療に関する基礎的研究

〈目 的〉

ハイリスク胎児の管理について、今回はIUGR胎児の治療法として経母体投与の各種栄養物質が、胎盤を有効に輸送されているかについて、ヒト胎盤絨毛刷子縁膜を用いて検討した。

〈研究 方法〉

ヒト妊娠初期胎盤(妊娠12週-13週)および正常妊娠経過の正期産胎盤を採取し、微絨毛膜小胞を分離した。

妊娠中毒症は日産婦の分類で軽症と重症に分けて、それぞれの胎盤微絨毛刷子縁膜小胞を分離した。微絨毛膜小胞はSmith et al.の方法の変法で得た。小胞は最終濃度10 mM CaCl₂になるようにして27,000 xg 20分間遠心後、沈澱分画を採取し微絨毛膜小胞として用いた。分離調整した微絨毛膜小胞の純度を検定するために、alkaline phosphatase, γ -GTP, 5'-nucleotidase の各酵素活性を測定した。L-alanineの微絨毛膜小胞取り込み量の測定は3H-L-alanine(New England Nuclear 製)のものをを用い、急速膜濾過法で行った。

〈結 果〉

a. 微絨毛膜小胞内へのL-alanineの輸送機序

図1は、妊娠初期および正期産のヒト胎盤より得られた微絨毛膜小胞内へのL-alanineの取り込みを示したものである。小胞内へのL-alanineの取り込みは、小胞内外に内向きのNa⁺の濃度勾配(Na_{out}=0.1 M > Na_{in}=0 M)存在下では、1分後のL-alanineの取り込みが218 pmol/mg proteinのpeakをもつovershootを示す取り込みを認めた。

一方、妊娠末期ヒト胎盤より得られた微絨毛小胞内へのL-alanineの取り込みは、小胞内外に

内向きの Na 濃度勾配存在下では1分後には、415 pmol/mg protein の peak をもつ著明な overshoot を示す取り込みを認めた。

K 濃度勾配 ($K_{out} = 0.1 M > K_{in} = 0 M$) 存在下では妊娠初期および末期の微絨毛膜小胞とも overshoot を示す取り込みは認められなかった。

また、Na 濃度勾配存在下での L-alanine の小胞内への取り込みを、K 濃度勾配存在下と比較すると、妊娠初期では 2.5 倍、妊娠後期では 5.2 倍で、Na と L-alanine は共輸送の型で輸送が行われていることが示された。

b. 陰イオン置換による L-alanine 輸送の影響

細胞膜透過性の異なる陰イオン、すなわち細胞膜透過性の大きい順に $SCN > Cl > gluconate$ を用いることによって小胞内外に膜電位差が生じ、その条件で L-alanine の小胞内への取り込みにどのような影響を与えるか検討した。

妊娠初期、末期の両者とも一致して、細胞膜透過性の大きい SCN の陰イオンによって微絨毛膜小胞内外の小胞内陰性の膜電位差が生じ、その結果、Na 依存性の L-alanine の取り込みが促進した (図 2)。一方、gluconate で置換した場合は、alanine の取り込みは減少した。以上より Na 依存性の L-alanine の膜小胞内への取り込みは膜電位差が関与することが明らかになった。

c. IUGR 胎盤絨毛膜の L-alanine の輸送

IUGR の成因が、妊娠中毒症であり、その軽症型、重症型より出生した児体重を図 3 に示した。

それぞれの妊娠中毒症胎盤より採取した微絨毛膜小胞の alkaline phosphatase 活性を測定し、軽症と重症を比較すると重症型で膜酵素活性は著明に低下することを認めた (図 4)。

L-alanine の Na 依存性の微絨毛膜小胞内への取り込み初速度のパラメーターである V_{max} 値、 K_m 値を測定し、IUGR 胎盤絨毛と比較した。反応溶液中の L-alanine の濃度を 0.05 mM-2 mM の範囲で変化させて、Na 依存性の小胞内への L-alanine の取り込み初速度を測定した。図 5 に示したごとく重症妊娠中毒症の絨毛小胞膜の V_{max}

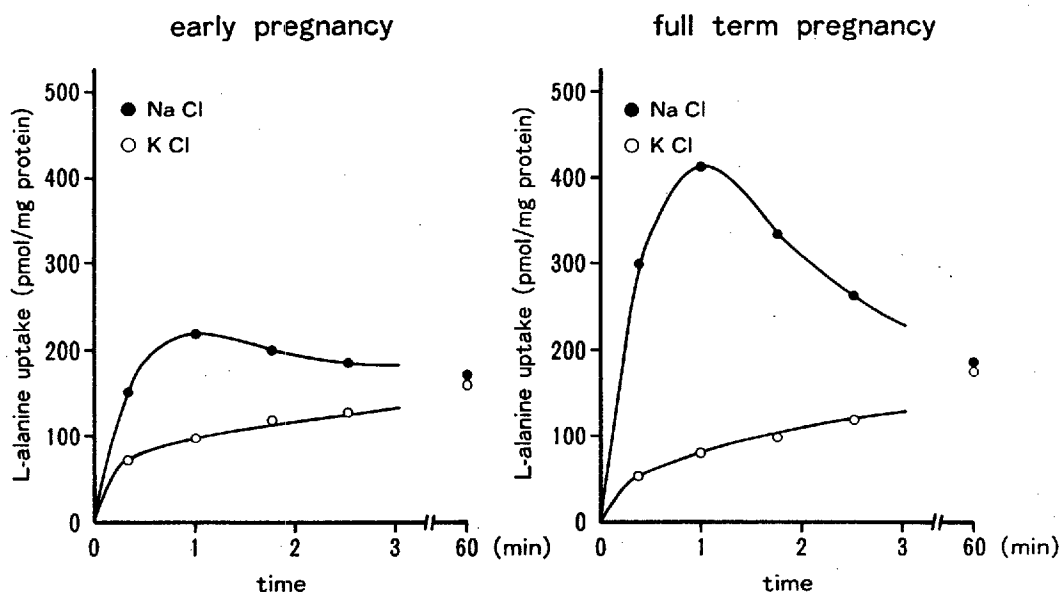
は正常産、正常絨毛と比較して著明な低下を認めた。

次に L-alanine の濃度ならびに L-alanine の Na 依存性の小胞内への取り込み初速度の両逆数をプロットして求めた。L-alanine の Na 依存性の小胞内への取り込み初速度のパラメーターは、妊娠初期では K_m 値が 0.78 ± 0.20 mM, V_{max} 値が 0.61 ± 0.21 nmol/mg protein/20sec ($n=5$) であった。一方、妊娠末期では、 K_m 値が 0.80 ± 0.24 mM, V_{max} 値が 3.53 ± 0.70 pmol/mg protein/20sec ($n=5$) であった。一方、 K_m 値は正常胎盤と妊娠中毒症胎盤との間に著明な差異は認めなかった (図 6)。

くま と め

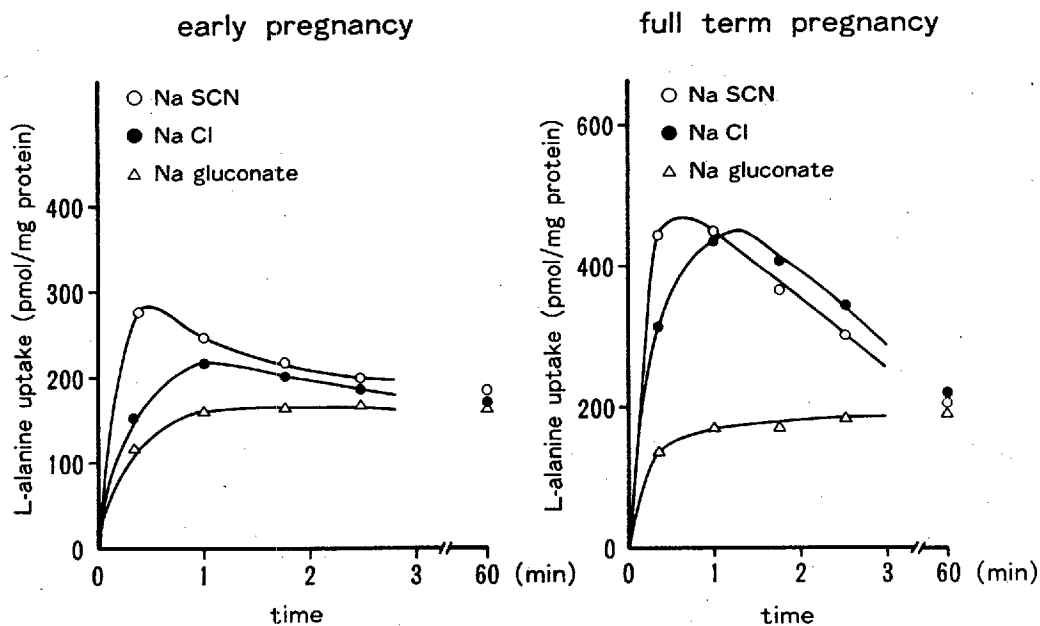
今回の我々の微絨毛膜小胞を用いた成績では、胎盤における L-alanine の能動輸送能が妊娠初期と末期では大きく異なることが判明した。すなわち、輸送のパラメーターで比較すると、 K_m 値は妊娠初期 (4 カ月) では 0.78 mM であり、妊娠末期 (10 カ月) では 0.80 mM とほとんど変化はみられなかった。一方、輸送能の大きさを示す V_{max} 値は妊娠初期では、 0.62 nmol/mg protein/20sec であり、妊娠末期では、 3.59 nmol/mg protein/20sec を示し、妊娠末期の方が妊娠初期よりも約 6 倍も輸送能が高いことが示された。この輸送能の差異は、L-alanine の輸送担体 (キャリアー) の量的差異に基づくことが推察され、妊娠末期の輸送担体の数が妊娠初期よりも多いためであると考えられる。

IUGR 胎盤では K_m 値に正常正常産胎盤との差を認めなかったが、 V_{max} 値が IUGR 胎盤では 1/2 の低下を認めた。以上の成績から IUGR 胎盤は、正常胎盤に比べてアミノ酸との親和性すなわちキャリアーの性質に差は認められないが、単位時間内のアミノ酸の輸送量が著しく減少していることが明らかになった。すなわち、IUGR の母体経胎盤治療を行う際に、能動輸送されるアミノ酸投与は、治療効果が得られにくい場合があることが示唆された。今後、他の各種アミノ酸の胎盤輸送に



L-alanine uptake into the microvilli vesicle was Na^+ electrochemical gradient dependent.

図1. 妊娠時期とL-alanine胎盤能動輸送量の変化



L-alanine uptake into the microvilli vesicles was membrane potential dependent.

図2. L-alanineの胎盤能動輸送に対する陰イオンの影響

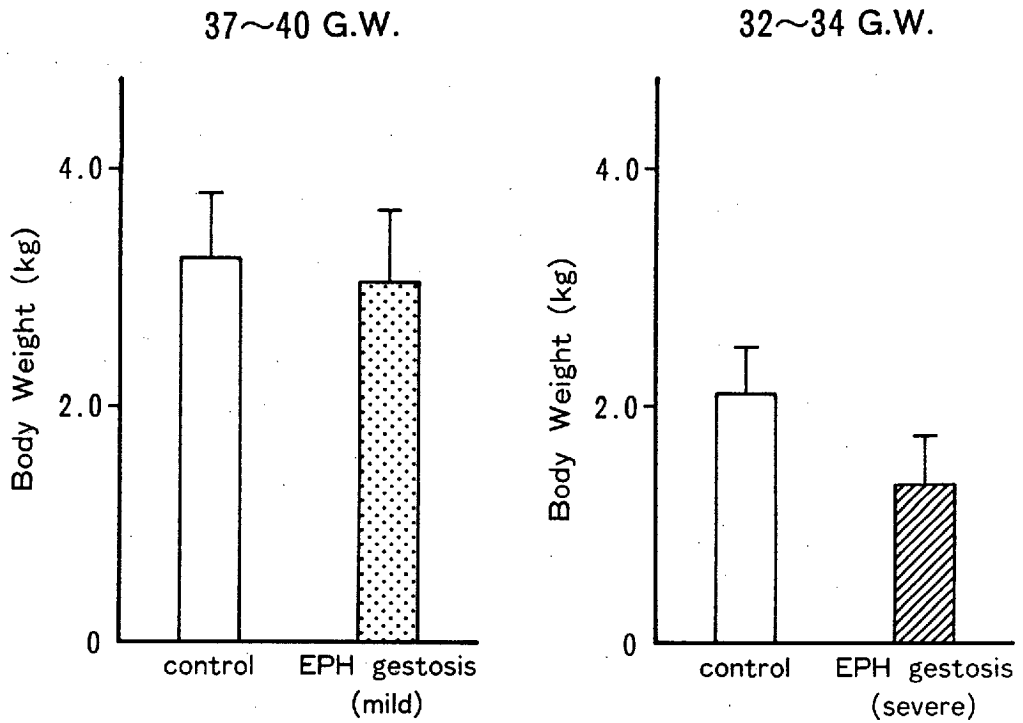


図3. 妊娠中毒症母体より出生した児体重

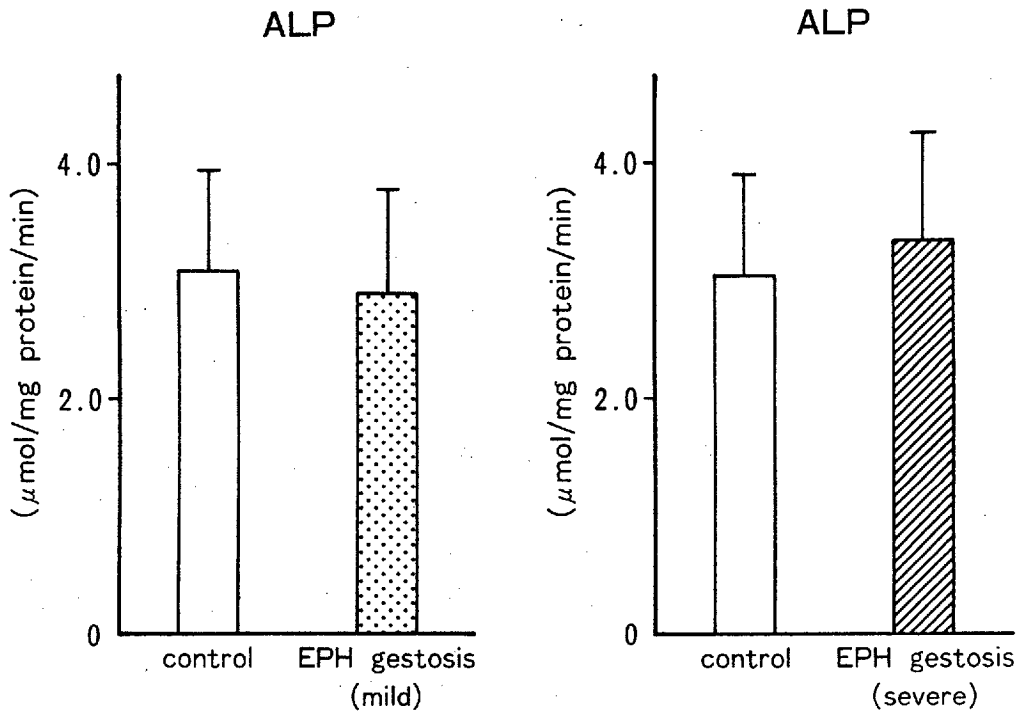
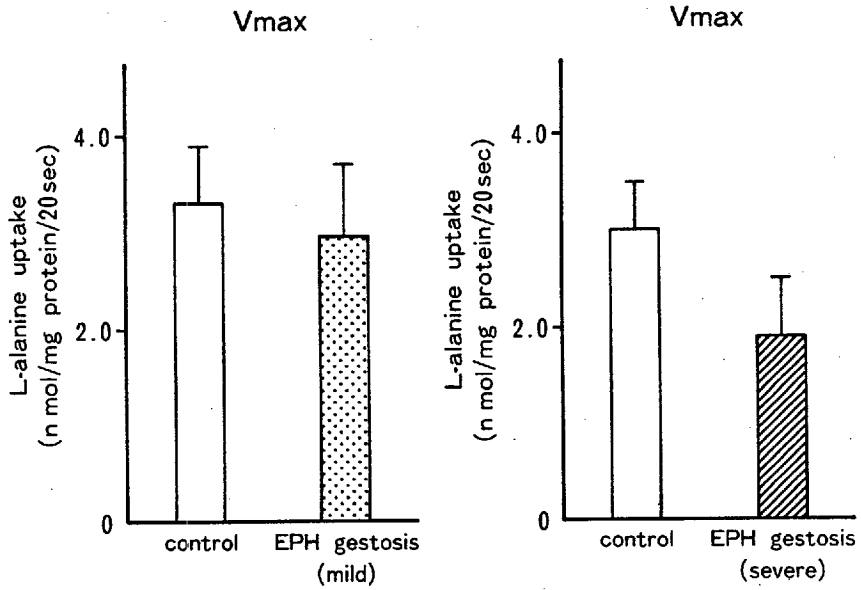
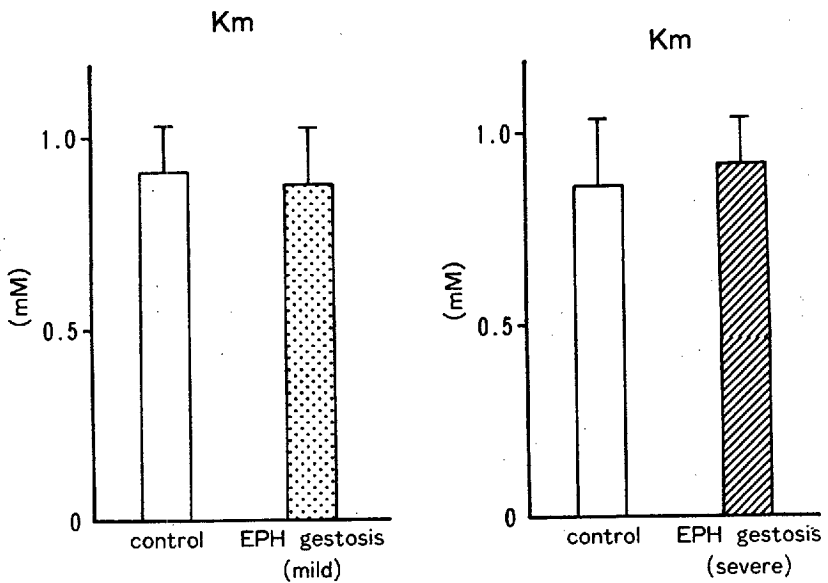


図4. 中毒症胎盤微絨毛膜 (brush border) の alkaline phosphatase 活性



Transport kinetics of L-alanine uptake into placental microvillous membrane vesicles

図5. 妊娠中毒症胎盤の微絨毛膜小胞におけるL-alanine 輸送のVmax 値



Transport kinetics of L-alanine uptake into placental microvillous membrane vesicles

図6. 妊娠中毒症胎盤の微絨毛膜小胞におけるL-alanine 輸送のkm 値

ついて検討することは胎盤-胎児系における栄養学的変化を知る上で有意義であると考えられる。

5. 非免疫性胎児水腫の出生前診断に関する研究

〈目 的〉

胎児水腫は、水腫、腔水症を呈する胎児に対する総称であり、この内、因果の明確となった母児間血液型不適合による胎児水腫を除いた胎児水腫の一群を非免疫性胎児水腫 (Non-Immunologic Hydrops Fetalis: NIHF) と呼んでいる。

血液型不適合妊娠-特に Rh 式血液型不適合妊娠-に対しては、胎児輸血、新生児期での交換輸血、光線療法などの周産期治療法や、RhD 抗人免疫グロブリンによる本症の発症予防法が、予防、治療にわたり周産期管理の中で確立され、大きな効果をあげてきた。しかし、NIHF に対する周産期管理は未だ確立されたものではなく、現在でも高い致死率をもつ胎児病の一つである。

最近の超音波断層法-特に電子スキャン-の周産期領域への応用普及は多くの胎児形態異常の出生前診断を可能としてきたが、NIHF についても例外でない。しかし、一方では本症の出生前診断が必ずしも児の予後の改善へと作用していない現状が存在する。そこに、従来の出生前診断-新生児治療という周産期管理の中に胎児治療という新しい部門の導入を試みる必要がある。

胎児治療の対象として NIHF を把握すると、従来の NIHF の診断手技には多くの解決すべき問題が存在する。それは NIHF が一症候群であり、多岐にわたる基礎あるいは関連疾患が報告され、多くの場合、それら疾患を胎児水腫発症とを結ぶ病態が不明なことが一つの要因である。

そこで、本年度は NIHF の診断の質を胎児治療という観点から再検討を行うために、当科で経験した NIHF の基礎・関連疾患の診断を、生存例では新生児期の臨床経過、検査所見をもとに、また死亡例では剖検所見をもとに行った。基礎疾患は、すでに私達が報告している病態に応じた四区分 (心原性、リンパ還流障害、その他の異常合併、特発性) に分類した。

〈結 果〉

表 1 に自験例での基礎疾患の種類を示した。29 例中 6 例 (20.7%) が心原性、5 例 (17.2%) がリンパ還流障害、8 例 (27.6%) がその他の異常合併例であり、原因や関連疾患が全く認めることができなかった特発性胎児水腫が 10 例 (34.5%) にみられた。

心原性の NIHF 6 例の内訳をみると、心拍数の異常がみとめられたものは完全房室ブロックの 1 例のみで、4 例では器質的心疾患の合併がみとめられた。また、リンパ還流障害の 5 例の内訳では、3 例の乳び胸水がみられた。これは、胸水貯溜に伴う胸腔内圧の上昇による循環血液の還流障害が NIHF の発症と増悪の一因となることを示唆している。その他の異常合併例 8 例では、各種の異常を認めているが、特に 21 trisomy が 2 例みとめられていることは、胎児診断を行う上で留意しておく必要がある。

〈考 察〉

今日の胎児治療の性格と目的については次のように考えている。その性格は対症療法の域を出ておらず、目的は胎児期の病態の進行による諸臓器への永久的損傷を予防し、新生児期の根治的治療を行うための児への Risk を軽減し、その効果を高めることである。

この様な胎児治療の性格・目的とともに今回の報告にもみられる基礎・関連疾患の多様性から、今回の NIHF の診断が、単に「胎児水腫である」という質から、関連疾患の診断、さらに病態診断へと展開される必要がある。そこで、私達は NIHF の診断を胎児の Well-being, 成熟, 形態診断, 病態診断, 原因診断の 4 レベルに区分し、各々のレベルでの診断精度を向上させていくことが重要であると考えている。図 1 に当科で用いている診断方法を上記の各レベルに応じて示した。

今後、今年度述べた各診断レベルにおける精度の向上とともに、治療方法の開発、治療効果の胎児期での判定基準の設定など、胎児治療に関する諸問題を解決していくことが胎児治療を治療学と

表1. NIHF にみられた基礎・関連疾患 (1983・1 ~ 1986・8)

1. Cardiogenic	6
Endocardial fibroelastosis (1), Hypoplastic right ventricle (1), Ebstein's anomaly (1), DORV (1), Complete A-V block (1), Decreased F.S. (1)	
2. Disturbance of lymph flow	5
Chylothrax (3), Chyloascites (1), Lymphangioma (1)	
3. Miscellaneous disorder	8
Diaphragmatic hernia (1), Meconium peritonitis (1), Cystic adenomatoid malformation of the lung (2), Sacral teratome (1), Twin to twin transfusion (1), 21 trisomy (2)	
4. Idiopathic	10
Anemia (3), Others (7)	

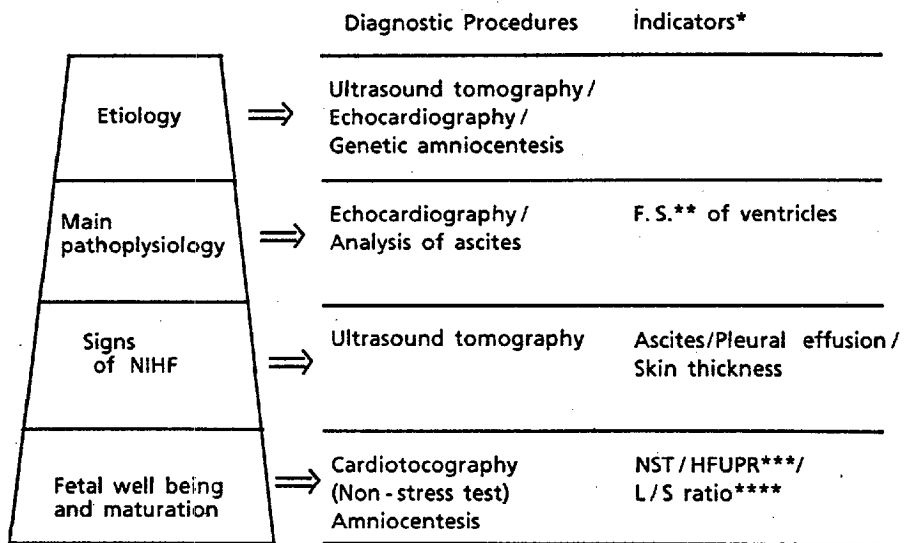


図1. 診断レベルとその手段

** F. S. : Fractional Shortening of Ventricles

*** FHUPR : Hourly Fetal Urine Production Ratio

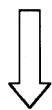
**** L/S ratio : Lecithine / Sphingomyelin Ratio

して確立していく上で重要と考えられる。

〈ま と め〉

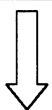
本年度は、まず国内・国外において出生前診断
や胎児治療がおこなわれているか現状調査をお

こない、さらに今後の方向を決める上で必要とな
るであろう基礎的診断法の確立と胎児環境の解析
をおこなった。



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



研究目的および対象

研究対象および研究目標を明確にするため、研究協力者において、ハイリスク胎児の定義より考察した。ハイリスクという言葉は英語の High Risk Pregnancy の High Risk を邦語に訳したものであるが、非常に漠然とした言葉であり、広い範囲の疾患を含んでいる。妊娠・分娩現象は、人間の生物としての生理的営みのひとつであり、大部分の妊娠は正常な経過を辿るものの、妊娠の母体に対する影響は非常に大きく、常に異常妊娠分娩と変化する危険性を有している。従って、すべての妊娠が程度の差はあるもののハイリスクであるとも考えられる。その中でも母体異常・胎児異常を引き起こす率が高い疾患を合併したときハイリスク妊娠と呼んでいるが、どのような疾患をこの範時に入れるかということについては、その時代および各個人の考え方によって狭くなったり広がったりする。たとえば、妊娠中毒症や糖尿病、腎炎などのような合併症をハイリスク妊娠と呼ぶのに異論は無いと思われるが、前期破水や遺伝性疾患合併などの場合には、発生した妊娠時期や種類によりハイリスクの範時に入ったり入らなかったりする。このようにハイリスクという言葉自体が不明確であるが、われわれに与えられた課題はハイリスク胎児を広く捉え、胎児そのものに異常がある場合・胎児の環境が悪化している場合・胎児や母体に異常が無くとも早産のように未熟児出生が予想される場合、いずれの場合にもすべて胎児に対する危険が存在すると考え、研究の対象とすることにした。

従来胎児は母体子宮内に守り育てられており、子宮内環境が胎児にとって最良の環境であるから外部より干渉することは出来ないとする考え方が支配的であった。ところが、これまで新生児死亡の最大の原因であった分娩管理が改善され、周産期死亡率が低下してくると、さらに周産期死亡率を下げるためには子宮内での胎児異常をも治療しなければならなくなってきた。また、社会的にも少産傾向が顕著となり、一生の間に1人か2人の子供を生むだけなので、生まれた子供はすべて健康な子供でありたいとの要求が強くなり、患者側からも胎児に関する関心も高まってきている。

それゆえ、産科側の対応も変化し、胎児適応の帝王切開が増加し、またほとんどの診療所においても超音波診断装置を備え、妊娠中に胎児の成長を監視する体制が整ってきている。このように以前とはかなり異なった妊娠管理が行われるようになってきた結果、胎児異常が発見される率は年々高くなり、また診断される妊娠時期も早くなっている。ところが、発見された胎児の異常をどのように治療をするかについては、特定の疾患については進歩

国においても胎児に対する子宮内操作に関心が高まってきている。