

子宮内胎児発育遅延の発症機序に関する研究

(分担研究：ハイリスク児の予防に関する研究)

研究協力者：小林 俊文
協同研究者：名取 道也、田中 守、石本 人士

要約：子宮内胎児発育遅延の発症機序を検討する目的で、S/Dラットを用い一過性子宮胎盤循環虚血によりIUGRモデルを作成した。このモデルでは、胎仔臓器別重量において肝臓重量及び脳重量の減少が認められたが、対体重比で検討するとBrain sparing effectが認められ、非対称性IUGRのモデルになりうると考えられた。本IUGRモデルラットでは血流遮断直前にアスピリン及びオザグレルナトリウムを投与するとIUGRが発症せず、本モデルにおけるIUGRの発症機序にTXA2の関与が示唆された。しかし血液再灌流後の子宮静脈血漿中の6-keto-PGF1 α およびTXB2濃度を検討すると、一過性血流遮断群と擬閉塞群との間にはTXB2濃度および6-keto-PGF1 α /TXB2比に有意差を認めず、IUGRの発症機序の解明には更に検討が必要であると思われた。

見出し語：ハイリスク児、子宮内胎児発育遅延、虚血再灌流

緒言：子宮内胎児発育遅延(IUGR)は、胎児仮死、胎便吸引症候群、新生児低血糖、低カルシウム血症等を発症する頻度が高く、周産期におけるハイリスク児として知られているが、本研究の目的はIUGRモデルを作成しその発症機序からみた治療法を開発することである。近年Thromboxan A2(TXA2)とこれに拮抗する作用を持つProstaglandin I2(PGI2)の均衡が、子宮胎盤循環の局所においても重要であると指摘されている。加えて、低用量アスピリンの持続投与が本疾患の発症を抑制し出生児の予後を改善するとの報告がなされ、IUGRの発症におけるPGI2とTXA2の不均衡が注目されている。

研究方法：妊娠17日目のS/Dラットを麻酔下で開腹し、左右の胎仔数を確認後、右子宮角において子宮胎盤循環(子宮動脈および卵巣動脈)の血流を2箇所、血管クリップを用いて完全に遮断した。60分間遮断後クリップを除去し開腹した。右子宮角の胎仔を血流遮断群、左子宮角の胎仔を非遮断群として、妊娠21日目に帝王切開術を施行し、胎仔の脳、肝臓および胎盤重量を計測した。血流遮断5分前にアスピリン(ASP)、TXA2合成酵素阻害剤としてオザグレルナトリウム(ON)、および対照として生理食塩水を尾静脈より0.5ml静注し、妊娠21日目における胎仔、胎盤重量に与える影響を検討した。上記の3群に生理食塩水を静注後開腹し、血流遮断を施行しなかった擬閉塞群を加え、各群において、60分間血流遮断した子宮角で再灌流直後に子宮静脈血を採取した。なお擬閉塞群では、開腹して胎仔確認後60分間経過した時点で右子宮静脈より採血し、TXA2及びPGI2をTXB2と6-keto-PGF1 α として測定した。

研究成績：血流遮断群においては、非遮断群に比べ約10%の体重減少を認め、胎仔死亡率は17%であった。また血流遮断群においては、脳、肝臓重量ともに非遮断群に比べ低値を示した($p < 0.001$)。しかし対体重比(%)で比較検討すると、遮断群において脳重量の対胎仔体重比は上昇し($p < 0.05$)、肝臓重量の対胎仔体重比は減少した($p < 0.001$)。また、胎盤重量は対胎仔体重比で検討すると遮断群、非遮断群間有意差を認めなかった。

妊娠17日目での血流遮断直前に投与した各種薬剤の胎仔体重に対する影響を検討すると、血流遮断を施行しなかった子宮角の胎仔体重の平均値を100とすると、遮断群の胎仔平均体重は、生理食塩水投与群で93.5、ON1mg/kgで95.7、同3mg/kgで98.9、ASP1mg/kgで95.5、同3mg/kgで99.5となり、生理食塩水投与群に有意の体重減少を認めた。また血流遮断を施行しなかった子宮角の胎盤重量の平均値を100とすると、遮断群の胎盤重量は、対照群で89.7、ON1mg/kgは94.6、同3mg/kgは104、ASP1mg/kgは104、同3mg/kgは106と、生理食塩水投与群のみに有意の胎盤重量減少を認めた。

6-keto-PGF1 α 濃度は、擬閉塞群では2293 \pm 591pg/ml(Mean \pm SEM)、対照群では6663 \pm 1056pg/ml、ASP3mg/kg投与群では5501 \pm 1068pg/ml、ON投与群では6570 \pm 1110pg/mlとなった。対照群は擬閉塞群に比べ有意の上昇を示したが、ASPおよびON投与群との間に有意差は認められなかった。TXB2は、擬閉塞群では3700 \pm 884pg/ml、対照群では9534 \pm 3027pg/ml、ASP投与群では10456 \pm 4166pg/ml、ON投与群では7364 \pm 156.1pg/mlとなった。対照群は擬

閉塞群に比べ上昇傾向を示したが有意でなく、ASP投与群との間に有意差が認められなかった。しかし、ON投与群はTXB2の上昇を有意に抑制した。

考察：本研究では60分間の一過性子宮胎盤循環の虚血による再灌流障害によって、虚血群の胎仔体重が非虚血群に対して減少することを明らかにした。また、体重の低下に比し脳重量が比較的保たれるBrain sparing effectが認められ非対称性IUGRを発生させたと考えられる。虚血直前に低用量アスピリンおよび選択的TXA2阻害剤を投与した際、虚血群の胎仔体重が非虚血群に比し減少しなかったことはIUGRの発症機序にプロスタグランジン系の関与が示唆されたと考えられる。IUGRの発症におけるPGI2とTXA2産生のアンバランスの関与を考慮すると、その治療薬としてTXA2阻害剤がより有用であると思われ、TXA2阻害剤投与によってIUGRの発症を認めなかったことはTXA2の病因的役割を示唆するとともに、その治療薬としての可能性を示した。

今回の実験成績において虚血群における子宮静脈血漿中のTXB2および6-keto-PGF1 α 濃度は、非虚血群に比しいずれも上昇した。しかしその比は差が認められなかった。また、TXA2合成阻害剤を投与した群では、対照群に比し有意に6-keto-PGF1 α /TXB2比の低下が認められたが、ASP投与群においては有意差が認められなかった。これらの現象は、虚血群においてIUGRが認められた事、上記薬剤投与群でIUGRとならなかった事と比べ合わせると、TXA2及びPGI2の動態は、血漿中のみならず、胎児、臍帯、胎盤、子宮による複雑な産生経路を考慮する必要があると考えられた。実際、血漿中の6-keto-PGF1 α は、実際のPGI2の産生を反映していない可能性も指摘されており、本実験におけるPG系の関与についての直接的な証明については、血小板のTXA2の産生能など更に検討の必要があると考えられた。

結論：IUGRの発症機序にはTXA2とPGI2のアンバランスが関与しているとされているが、本研究によって一過性虚血がIUGRの発症に関与している可能性が示唆された。今後さらに一過性虚血の障害の機序やIUGRに対する治療法の開発等の検討が必要であると考えられた。

参考文献：

- 1) Uzan S et al: Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. Lancet 337:1427-1431, 1991
- 2) Pollack RN, Divon MY: Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. Clin Obstet Gynecol 35:99-107, 1992
- 3) Yikorkala O, Mäkilä UM: Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. Am J Obstet Gynecol 152:318-329, 1985
- 4) Hayashi TT, Dorko ME: A rat model for the study of intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 158:1203-1207, 1988



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



要約:子宮内胎児発育遅延の発症機序を検討する目的で、S/D ラットを用い一過性子宮胎盤循環虚血により IUGR モデルを作成した。このモデルでは、胎仔臓器別重量において肝臓重量及び脳重量の減少が認められたが、対体重比で検討すると Brain sparing effect が認められ、非対称性 IUGR のモデルになりうると考えられた。本 IUGR モデルラットでは血流遮断直前にアスピリン及びオザグレルナトリウムを投与すると IUGR が発症せず、本モデルにおける IUGR の発生機序に TXA2 の関与が示唆された。しかし血液再灌流後の子宮静脈血漿中の 6-keto-PGF1 および TXB2 濃度を検討すると、一過性血流遮断群と擬閉塞群との間には TXB2 濃度および 6-keto-PGF1 /TXB2 比に有意差を認めず、IUGR の発症機序の解明には更に検討が必要であると思われた。