

1 Latent fetal distress に関する研究

① 母体および胎児血赤血球内有機リン酸塩 の動態と薬剤による赤血球解糖系の改善

日本医科大学第2病院産婦人科教室

室 岡 一 荒 木 勤
河 村 堯 武 井 邦 彦
川 崎 尚 和

目 的

胎児はガス交換を胎盤血行に依存しているから大気中にあるより低酸素環境下におかれている。したがって子宮内の胎児は胎盤由来の僅かな酸素を有効かつ能率的に各組織や臓器に供給しなければならぬ。この酸素運搬機能の主役を演じているのがヘモグロビン(Hb)である。

私共はHb機能の調節の主役をなす解糖系中間代謝産物である2, 3-diphosphoglycerate(2, 3-DPG)およびadenosine triphosphate(ATP)とその嫌気性解糖反応系に影響を及ぼす因子である酸塩基平衡に注目し、分娩周辺期および新生児期におけるその量の変動とそれに基づくHb機能変化、ならびに新生児低酸素症の臨床像との関連性について検討した。さらに妊娠時からfetal distressの起りやすいものをチェックし、分娩周辺期における胎児Anoxiaの管理について検討した。またラットの実験的無酸素症について赤血球内有機リン酸塩の動揺とそれに対する種々試薬の影響を検討し、fetal distressの予防および治療としての指針をたてるものである。

対象および実験方法

日本医科大学第2病院産婦人科を訪れた妊婦50例、当科で分娩した在胎17週から43週に亘る人工妊娠中絶胎児、早産児および正常分娩児145例につき、血中DPG量をRose and Liebowitz法により、ATPをAdam法により測定した。なお検索した新生児95例のうち34

例は正常新生児群(経膈分娩でApgar 8点以上)17例は低出生体重児群(生下時体重2300g以下でApgar 8点以上)、24例は新生児仮死群(Apgar 7点以下)、12例は生後24時間以上も呼吸窮迫症状を示したRDS群、残る8例は臨床的にRDSと診断されたものである。

動物実験では体重200gのウィスター系雌成熟ラットを用い、N₂ガスで無酸素症にいたらしめた。また実験的無酸素症にT₃, T₄, hydrocortisone, inosine, cytochrome CおよびCDP-cholineの薬剤効果の有無について検討した。

成 績

- 1) 正常妊娠経過中で、2, 3-DPG量は漸次増量し、妊娠末期(2.25μ Moles/ml)では初期の約48%増加となった。
- 2) 胎児死亡をきたした母体血中2, 3-DPGは同時期の正常妊婦の値と比較して一般に低値を呈し、胎児酸素供給面での障害を生じていた。
- 3) ヒト胎児血中の2, 3-DPG量は胎令に伴い著しく増加し、胎令32-35週で2.63μ Moles/mlとピークを示した。
- 4) 子宮内胎児死亡例では0.24~0.77μ Moles/mlと著しく低値であった。
- 5) 新生児はいずれの場合も出生時にはacidosisおよび低酸素状態にあった。
- 6) acidosis, 低酸素状態はRDS群を除いて生後次第に回復するが、RDS群ではacidosis, 低酸素状態が持続する。

- 7) 正常新生児群の赤血球内 2, 3-DPG量は出生直後 $2.07 \pm 0.23 \mu\text{Moles/ml}$ in whole blood, $4.58 \pm 0.37 \mu\text{Moles/ml}$ packed in cell で、生後第4日目には $2.75 \pm 0.23 \mu\text{Moles/ml}$ whole in blood, $5.26 \pm 0.35 \mu\text{Moles/ml}$ packed in cell であった。(表1)
- 8) 低出生体重児群, 新生児仮死群, RD群およびRDS群では出生直後の赤血球内 2, 3-DPG量は正常新生児群よりやや高い値である。この値はRDS群を除いて経日的に回復に向かう。RDS群では生後第1日目から低値が持続する。(表1)
- 9) ラットの赤血球内 2, 3-DPG量は $3.45 \pm 0.15 \mu\text{Moles/ml}$ whole in blood, 赤血球内 ATP量は $0.42 \pm 0.06 \mu\text{Moles/ml}$ whole in blood である。
- 10) ラットに Anoxia をおこすと赤血球内の 2, 3-DPG, ATP量はともに減少し、発症後60分で最低値を示す。(表2)
- 11) Thyroid hormone, hydrocortisone を無酸素症の発症前あるいは発症直後に投与すれば、赤血球内の 2, 3-DPG, ATP量の減少は防止される(図1)。
- 12) Thyroid hormone, hydrocortisone を Anoxia の発症直後に投与した方が、あらかじめ投与するより赤血球内 2, 3-DPG, ATP量の増加度は大きい(図1)。

考 案

新生児期は子宮内の低酸素環境から、より高い酸素環境下に環境が転換した時期である。したがって、この時期には往々呼吸適応障害による種々

の新生児低酸素症が生ずる。このような場合、胎児・新生児の酸塩基平衡が呼吸管理上重要な指標となる。またヒトが高地に移住した時、高地適応現象として24時間以内に赤血球内 2, 3-DPG量が増加し、このことがHbの酸素親和性を低下させ、低酸素状態でも組織への酸素供給が容易になると指摘した。私共の成績でも、新生児異常群はいずれも正常新生児群より出生直後の赤血球内 2, 3-DPG量は高い値を示した。この結果はこれら異常群が子宮内で正常新生児群よりも強い hypoxic stress が加わっていたために、一時的な増加を生じたということが一つの可能性として考えられる。またRDSという予後の比較的悪い例においては、酸塩基平衡および 2, 3-DPG量の正常値への回復が遅く、アシドーシス、低酸素状態ともなる組織の hypoxia が大きな問題点となってくることが示唆された。

要 約

以上の私共のデータから、妊娠時には血液ガス分析および血液とくに赤血球内解糖反応の動態を check することが必要である。すなわち pH, pO_2 , pCO_2 の測定ももちろん、2, 3-DPGも随時測定するようにする。また、分娩時は母体血とともに胎児血についても胎児血中の acid-base balance および 2, 3-DPG の check も必要となってくる。予防および治療面からは RD, RDS 例に 2, 3-DPG, ATP を中心とした赤血球内解糖反応系の低下をきたす事実があるので、その改善効果を期待するため、グルコースはもとより、 T_3 , T_4 の Thyroid hormone, hydrocortisone, inosine 等の薬剤投与が期待されることが動物実験で明らかにされたので、今後臨床面でお応用の可否が問題とされよう。

表1 新生児の赤血球内2,3-DPG濃度およびHb濃度の経日的推移

	日令	正常新生児群	低出生体重児群	新生児仮死群	RD群	RDS群
		Hb concent. (g/dl)	0 15.5±1.8 1 19.3±2.2 2 17.2±1.3 3 17.4±2.3 4 18.2±1.8	15.1±1.5 18.7±2.0 17.6±1.8 17.8±1.8 17.5±1.5	15.5±1.3 18.0±1.7 17.2±1.3 17.5±1.5 17.4±1.3	15.1±1.8 18.1±2.0 17.7±1.5 18.5±1.5 18.3±1.5
2,3-DPG μmoles whole ml blood	0 2.07±0.23 1 2.76±0.26 2 2.64±0.25 3 2.80±0.15 4 2.75±0.23	2.27±0.32 2.44±0.28 2.34±0.30 2.48±0.15 2.26±0.20	2.51±0.27 2.52±0.31 2.76±0.30 2.77±0.26 2.74±0.36	2.44±0.22 2.28±0.29 2.57±0.29 2.86±0.14 2.97±0.34	2.29±0.17 1.86±0.42 2.34±0.15 2.35±0.29 2.12±0.26	
2,3-DPG μmoles packed ml cell	0 4.58±0.37 1 4.86±0.30 2 5.26±0.42 3 5.62±0.47 4 5.26±0.35	5.14±0.28 4.30±0.31 4.05±0.37 4.58±0.35 4.50±0.29	5.49±0.45 4.65±0.44 5.46±0.39 5.54±0.27 5.21±0.30	4.65±0.35 4.19±0.40 4.94±0.33 5.27±0.13 5.40±0.45	4.41±0.48 3.39±0.21 3.93±0.18 4.06±0.27 3.76±0.25	
DPG Hb molar ratio	0 0.88±0.08 1 0.96±0.10 2 0.99±0.07 3 1.04±0.06 4 1.01±0.08	0.97±0.06 0.92±0.16 0.85±0.08 0.90±0.09 0.88±0.07	1.07±0.09 0.90±0.09 1.07±0.07 1.04±0.10 1.05±0.07	1.02±0.10 0.87±0.06 0.95±0.09 0.96±0.11 1.04±0.08	0.92±0.13 0.80±0.05 0.84±0.08 0.78±0.06 0.84±0.04	

新生児各群において、出生時は臍帯静脈から、出生後は股動脈から採血的に採血した。標準偏差を±で示した。なお、DPG/Hb molar ratioはヒトHb分子量を64500として、Hb濃度および全血1mlあたりの2,3-DPG濃度から計算した。

表2 ラットにおける実験的無酸素症による有機リン酸塩濃度への影響

	ラット				正常新生児群 (臍帯静脈血)
	前	直後	60分後	120分後	
2,3-DPG μmoles whole ml blood	3.41±0.51	3.21±0.34	2.67±0.55	3.08±0.07	2.07±0.23
DPG Hb molar ratio	1.42±0.17	1.35±0.04	1.30±0.08	1.39±0.09	0.88±0.08
ATP μmoles whole ml blood	0.42±0.06	0.39±0.02	0.31±0.07	0.39±0.02	-
ATP Hb molar ratio	0.17±0.02	0.16±0.03	0.15±0.02	0.16±0.03	-

ラットに窒素ガスを負荷して無酸素症を発症させ、その心臓血液を発症直後、60分後、120分後に採血した。それぞれについて2,3-DPG, ATP濃度を測定した。20例についての平均値で、標準偏差を±で示した。

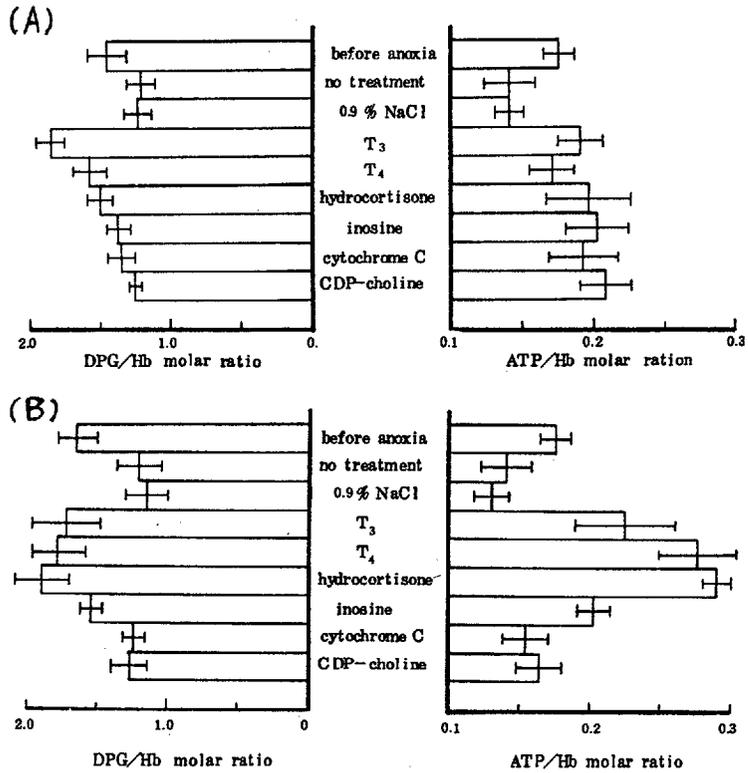


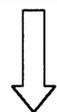
図 1 実験的無酸素症動物の赤血球内有機リン酸濃度に対する各種試薬の影響

(A): T₃ (0.25 mg/Kg/day), T₄ (0.25 mg/Kg/day), hydrocortisone (0.25 mg/Kg/day), inosine (1.25 mg/Kg/day), cytochrome C (0.5 mg/Kg/day) および CDP-choline (0.5 mg/Kg/day) をラット腹腔内にあらかじめ5日間連続投与し、6日目に窒素ガスを負荷して無酸素症を発症させた。発症60分後に心臓から採血し、直ちに2,3-DPG, ATP濃度を測定した。図中のvertical barは標準偏差を示す。

(B): 窒素ガス負荷による無酸素症の発症直後にT₃ (0.5 mg/Kg), T₄ (0.5 mg/Kg), hydrocortisone (0.5 mg/Kg), inosine (2.5 mg/Kg), cytochrome (10 mg/Kg) および CDP-choline (5.0 mg/Kg) をそれぞれ、ラット腹腔内に投与した。投与60分後に心臓穿刺により血液を採血し、直ちに2,3-DPG, ATP濃度を測定した。図中のvertical barは標準偏差を示す。



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



目的

胎児はガス交換を胎盤血行に依存しているから大気中にあるより低酸素環境下におかれている。したがって子宮内の胎児は胎盤由来の僅かな酸素を有効かつ能率的に各組織や臓器に供給しなければならない。この酸素運搬機能の主要を演じているのがヘモグロビン(Hb)である。