

周産期母児管理に関する研究

総括報告書

東京大学医学部

坂元正一

研究の目的

周産期の母児管理法の進歩とくにMEや生化学的手法を用いる胎児モニタリングの進歩や普及により周産期が原因となる心身障害の発生や周産期児死亡率は近年著しい減少を示しているが、尚、後を絶たない。その要因の1つは、臓器や組織に未熟性のある児の出生であって、妊娠が予定目前に中断する早産による場合もあれば、在胎期間に異常のない発育遅延胎児として出生する場合もある。いずれにせよ新生児は未熟性により心身障害の原因となる呼吸や代謝障害を起し易い。したがって早産の成因を明らかにし、対策をたてること、また、子宮内胎児発育を早期に発見し、治療や予防をすることは、心身障害発生を防止するために必要である。母体環境の悪いhigh risk妊娠においては、胎児胎盤の障害により胎児はlatent fetal distressとなり、これに未熟性が加わるとhypoxiaや代謝性アシドーシスを発生し、心身障害の後遺症を残す誘因となる。それ故、high risk factorを選び出し、high risk groupを集散的に管理するシステムを樹立すること、また、同時にhigh risk妊娠の管理法を確立し、latent fetal distressの早期診断、治療法を究明することもまた極めて重要となる。high risk妊娠の管理法は特に児の娩出のタイミングを決める際、新生児未熟児保育の水準如何で大きく変わってくる。その意味では新生児未熟児医療の進歩が一層のぞまれる訳である。呼吸管理体液管理の良否は児の生存、心身障害発生予防には最も直接の影響を及ぼすので、呼吸管理体液管理の確立と児の予後調査、未熟網膜症発生予防対策は緊急の課題といえる。健全なる児の発育のためには、母体死亡の減少はみられるものの、母体の羅病状況は現状でもとらえ難く、また医学の進歩による内科的外科的疾患合併妊婦はむしろ増加傾向を示している。妊産婦死亡の近年の実態を知り、また褥婦のその後の健康を追跡調査することは、今後の母子衛生にとって最も重要と考える。

以上の諸課題につき研究をすすめるのが今年度の研究目的である。

研究成績の概要

1. 早産の成因と対策に関する研究

(1) 子宮収縮

β 遮断薬の薬理作用をラット子宮筋を用いて基礎的に検討し、catecholamineの α, β -receptorのbalanceを変化させ、 α 作用を優位にすることにより子宮収縮を増強することが明らかになった。

Prostaglandinと子宮収縮の関係については、ヒト羊膜のmain productはPGF₂であり、PGF_{2 α} の尿中代謝薬物(MUM)は分娩発来前4日前に有意に高くなることが示された。なお、PG合成障害剤であるindomethacinは早産例の子宮収縮を顕著に抑制した。

(2) 病理

早産児の病理学的所見として肺の発育遅延腎のnephrogenic zoneの遺残、副腎皮質胎生改造層の退縮不全などが認められた。

(3) 内分泌の生化学

ヒト子宮筋の oxytocin receptor の親和性は妊娠経過あるいは陣痛発来により有意の変化を示さないが、結合部位数は妊娠末期に約4倍に増加し、陣痛発来例では1/4に減少した。Progesterone receptor と E₂ receptor の関係では妊娠初期では前者が優位、来期とくに陣痛発来例では後者が優位であった。

妊婦血清蛋白のうち SP-1 値は児体重の大きい早産児で高値であった。

(4) 疫学

周産期異常スクリーニング指数による早産予知について推計学的検討を行ない、予測可能性は妊娠前の検討から58.9%、妊娠時の項目を加えて69.1%、さらに胎児・胎盤系を加えて79.5%であった。

わが国における早産の実態を明らかにすべく大阪地区教病院における15,718例と周産期管理研究班に属する全国24機関からの15,827例の分娩例を対象に調査した。その結果、早産の背景には母体の年齢、既往歴、妊娠異常の他、母の教養、摂生、タバコなど社会医学的な因子の関与することが明らかとなり、早産の対策をたてるためには医学的な研究のみならず、多角的な研究の必要性が指摘された。

2. 胎児発育遅延の成因と対策に関する研究

(1) SFDの診断基準に関する研究

母体血中胎盤産生ステロイドホルモンの測定成績上SFDではProgesterone, estriol, estradiol は低値を示すのに、遊離型16 α -OH DHA-Sは高値を示した。そしてDHA-S 100mg 負荷後にSFDでは遊離型DHAの上昇度が遅く、遊離型、結合型estradiolおよび結合型 esteral の上昇度が低かった。この成績からSFDでは胎盤での sulfatase 活性の低下、DHA \rightarrow E 転換機能の低下が示唆された。

母体血清蛋白の Sp-1 は胎盤機能を反映することが明らかになったが、児体重の相関は少なかった。CAPの簡易定法であるテストバックによる測定値は従来の和田法の値によく相関した。

(2) SFDの要因と対策に関する研究

臍帯静脈血中HGH値と胎盤重量および生下時体重との間には負の相関が認められた。

母体血中CAP, HSAP, hPLと尿中E₃変動曲線は急増、正常、後期減少、停滞の4型に分類され、型別不一致頻度はAFDよりSFDに高かった。その不一致の原因はSFDではhPLが停滞、後期減少を示す症例が多いことによる。

母体血中CAP, LAP, HSAPの実測値と予測値から活性指数を考察し、この指数下降からSFD診断を試み、有用性を認めた。

SFDの治療法として2糖類マルトースの母体投与が試られている。32~37週間に10%マルトース500ml/日、5日間投与と1クールとし、3クール投与が有効と報告された。

high risk 妊娠に合併するSFDでは子宮内胎児死亡の危険が高いから、これを予知する方法としてnonstress testによる心拍数変動パターン監視の重要性が指摘された。

満期産SFD 79例の生後の神経学的発育と行動発達を3年間検討し、SFDを非栄養障害型(71例)と栄養障害型(8例)に分けると前者に多数の異常が認められた。

3. 周産期管理に関する母児環境的研究

(1) high risk 妊娠の周産期管理に関する研究

母児の予後に関する注意すべき臨床徴候およびhigh risk 妊娠の取扱い基準などについて検討された。母体死亡に関連する臨床徴候としては ①妊娠体重1週間で500グラム以上の増加、②高血圧と蛋白尿、③下腹痛の腹痛、④分娩時出血、⑤内科的合併症があげられた。また、児死亡や心身障害発生の

risk factorとしては胎内発育遅延があげられた。胎内発育遅延を早期に示唆する1つの臨床所見としては子宮底長の伸びの低下があげられ、例えば子宮底長の変化が平均より $-3/2$ SD以下の例では胎児胎盤機能検査や心拍数のモニタリングが必要なことが指摘された。

糖尿病合併妊娠では、とくにWhite分類B、Cに相当する例の死亡率、罹病率は高く、心身障害発生の見地から糖尿病のチェックと管理の重要性が指摘された。

双胎妊娠の予後をよくするには早期発見が重要で、子宮底長測定で単胎の発育曲線の90%タイル以上の値を示す例では超音波断層法によりチェックが必要である。

(2) 分娩時母児安全管理に関する研究

母体血中に認められる11-deoxycortisolは胎児副腎由来であることが明らかにされ、胎児副腎機能の検査法としての今後が期待される。

胎児 PO_2 と心拍数の同時記録により PO_2 の変化が心拍数パターンの変化に先行すること、低酸素症の回復には陣痛による胎盤血流の減少を防ぐことが必要であることが明らかにされた。

全国1,000施設を対象としてアンケート調査が行われ、わが国産科麻酔の実態が報告された。産科麻酔が行われている施設は大学病気で78.4%、一般病院で67.9%、診療所で40.4%であった。頻度の高い麻酔法としては分娩は1期ではトランキライザーの経口または注射による投与、第2期では笑気吸入麻酔(28.2%)、硬膜外麻酔(19.1%)、陰部神経ブロック(13.3%)であった。産科麻酔が次第に普及する傾向にあるが、一方で安全対策上必要な禁飲食、静脈確保が必ずしも実行されていないなどの今後の問題も指摘された。

(3) fetal distressの対策に関する研究

胎児低酸素症の1つの治療法としてのマルトース投与療法の効果が動物実験で基礎的に検討され、グリコーゲン消費抑制効果を背景とした胎児仮死に対する胎児予備能の増強効果と新生児低血糖発症予防効果が期待できること、さらに、マルトースとアミノ酸の同時投与は胎児発育にも好結果をもたらすと報告された。

胎血児ノルアドレナリン値は分娩侵襲の程度とよく相関することが明らかにされた。

(4) high risk妊娠の予後に関する研究

近畿産科婦人科学会学術委員会H R P 研究部会を中心として30主要病院における3年間の甲状腺機能異常妊娠の実態調査が報告された。総分娩数55,114例中甲状腺機能異常妊娠は157例、0.28%、分娩にいたったものは118例0.21%であった。

4. 新生児・未熟児の管理に関する研究

(1) 呼吸管理に関する研究

経皮酸素分圧測定にはoxymonitor SM361が優れた性能をもち、十分な信頼性を有することが示された。

呼吸管理を行ない死亡した極小未熟児は周産期の異常をもつものが多かった。

胸部インピーダンス値のモニタリングは呼吸障害の診断や治療に有用であろうと思われた。

臍動脈カテーテリゼーションの際にカテーテルの先端を下位(L₃₋₄)に留置した例に下肢の血行障害が多く認められた。

(2) 体液管理に関する研究

SFD、極小未熟児のブドウ糖輸液に際し、5mg/kg/min以上あるいは上昇速度2.0%/min以上の注入は高血糖を招く危険が高く、避けられるべきである。

血清Ca、Mgのイオン化率は成熟新生児、低出生体重とも生後72~144時間で最も高く、以後低下した。

出生体重 1,300g 未満の低出生体重児の総カロリー摂取量は 2～3 週まで不十分であった。在胎 25～26 週の極小未熟児では体重減少も大きく、出生体重への復帰に長期間を要することが観察された。臍帯血浸透圧は分娩ストレスにおいても正常範囲内にあり、血糖は母体への輸液内容に左右されることが示された。

低出生体重児にみられる late metabolic acidosis の発症にピルビン酸、乳酸などの有機酸の関与は少ないものと思われた。

(3) 児の予後に関する研究

昭和 45 年 5 月から 51 年 12 月の間に生後 4 週以内に入院した 595 例の死亡率、後障害の頻度は年々減少していた。

1,800g 以下の低出生体重児の満 2～7 才での検診で 4 例に脳波上の異常を認めた以外に知能検査、神経学的検査、身体発育などに異常を認めなかった。

出生体重 2,500g 未満の児は 4 才および 5 才での身体発育、IQ において対照との間に有意差を示さなかった。

人工換気を行った極小未熟児の 2 年以上の追跡調査で、約 20% に身体発育遅延、45.8% に慢性肺障害が認められた。IQ の平均は 90.0 ± 20.4 であった。

SFD 児によくみられる新生児低血糖症は予後が悪く、その 30% に中枢神経系の異常が認められた。染色体異常児の予後は悪く、新生児期、乳幼児期を含め死亡率は 62.8% であった。

(4) 未熟児網膜症に関する研究

未熟児網膜症は年々減少傾向にあり、極小未熟児以外には重症例がみられなくなっている。

昭和 45 年以降、視覚障害児には脳性麻痺などの合併が増加の傾向にある。

発生機序に過酸化脂質の増量による生体膜障害という可能性が実験的に推察された。

5. 妊産婦死亡の対策に関する疫学的研究

(1) 医療機関における妊産婦死亡

全国医科大学等の 61 施設から集めた妊産婦死亡剖検例 194 例について調査した。これは昭和 40 年以降のわが国の妊産婦死亡剖検総数の約 45% にあたる。直接死亡の内訳は出血 46、子宮外妊娠の破裂 24、妊娠中毒症 23、産褥熱敗血症 16、羊水栓塞 8、原因不明の急死 23 であった。この他間接死亡 32、非関連死亡 13 であった。死因分析から妊産婦死亡を減少させるためには医療制度の手直しや社会意識の改革の必要性が示唆された。

欧米では妊産婦死亡例の剖検率が 70% 以上のところが多いのに、わが国では 10% 以下であった。また、剖検例における臨床診断と剖検診断の一致率は 194 例中 96 例、49.5% にすぎなかった。これらが今後の問題として指摘された。

(2) 地区における妊産婦死亡

秋田県では妊産婦の出血死を減らすために、分娩予定者の家族や知人が必ず献血する「おめでた献血運動」を昭和 53 年 12 月から進めている。

鹿児島県の妊産婦死亡率は昭和 50 年から全国平均なみに低下してきた。主因は離島で働く産婦人科医の増加によるように思われる。

沖縄地方や奄美大島には妊婦貧血が多く、妊婦の血清鉄、葉酸、ビタミン B₁₂ の濃度は本土の妊婦より低かった。これは新鮮な生野菜、乳製品、肉などの摂取が少ないためと思われる。



研究の目的

周産期の母児管理法の進歩とくに ME や生化学的手法を用いる胎児モニタリングの進歩や普及により周産期が原因となる心身障害の発生や周産期児死亡率は近年著しい減少を示しているが、尚、後を絶たない。その要因の1つは、臓器や組織に未熟性のある児の出生であって、妊娠が予定目前に中断する早産による場合もあれば、在胎期間に異常のない発育遅延胎児として出生する場合もある。いずれにせよ新生児は未熟性により心身障害の原因となる呼吸や代謝障害を起し易い。したがって早産の成因を明らかにし、対策をたてること、また、子宮内胎児発育を早期に発見し、治療や予防をすることは、心身障害発生を防止するために必要である。