

周産期死亡の発生機序に関する基礎的研究

福岡大学医学部産婦人科

金岡 毅・清水 博
松岡 功・田口 星

研究目的

周産期死亡の最大の原因は、種々の病因に基く胎児・新生児無酸素症にあるといっても過言ではない。1981年Myersら¹⁾は、胎児・新生児仮死による心原性ショックにおいて、周産期脳損傷や周産期死亡の病因は組織における乳酸蓄積にあることを示唆し、その乳酸生産の原因となる組織のブドウ糖の「availability」が乳酸蓄積を助長させること、乳酸蓄積が18~20 $\mu\text{mol}/\text{g tissue}$ の閾値をこえると脳浮腫や脳壊死のような組織損傷が発生することを発表した。

そこで私たちは、周産期死亡の発生機序を明かにし、それに対する対策を考慮するために、いくつかの一連の基礎的研究を行うこととした。その研究目的は、①胎児・新生児の死亡はどのような機序で発生するか、②とくにその際の胎児・新生児の生化学的体内環境はどのように変化するか、③胎児・新生児を評価し、その周産期死亡を防止するためにはどのようなparameterを、どのようにしてmonitoringすべきか、④さらに胎児・新生児のwell beingを期するためには、どうしたらよいか、などである。

研究方法

(1) 妊娠ヤギにおける母仔の生化学的観察(松岡)

妊娠120日前後のヤギ10匹において、ペントバルビタール麻酔下に、母仔に経皮酸素電極(ヘリゲ製)、組織および血管内炭酸ガス電極(クラレ製)、組織および血管内pH電極(クラレ製)、血圧測定用カテーテル、心電図電極などを装着した。胎仔に到達するには、子宮開窓法により、場合によっては胎児頸部を胎仔循環を障害しない子宮部位に固定縫合して、血管を露出して電極カテーテルなどを挿入した。これらから得られる母仔の経皮酸素分圧($t\text{cP}\text{o}_2$)、炭酸ガス

分圧($\text{P}\text{c}\text{o}_2$)、心拍数、血圧などを理化電機多ペンレコーダー(ペンギャップ補正回路付き)に同時記録した。

(2) 母仔の肝臓灌流実験(清水)

妊娠60日前後のモルモット10匹において、母仔の肝臓を母体は門脈から、胎仔はアランチウス静脈からKrebs-Henseleit液を用いて、32°Cで灌流し、灌流肝のanoxiaによる変化を、肝細胞やミトコンドリアの分離操作を加えずに、直接肝臓の細胞内NADをfluorometer(立石製)で測定、肝呼吸速度は流出液中の酸素濃度を酸素電極で、グルコース生成量は流出液を採取して酵素法で測定した。コントロールは95% O_2 -5% CO_2 、anoxiaは95% N_2 -5% O_2 を曝気した灌流液で灌流した。

研究結果

(1) 妊娠ヤギの母仔生化学的観察の結果、図1.に示すように母体に8% CO_2 を吸入させると、母体動脈血 $\text{P}\text{c}\text{o}_2$ はただちに41mmHgより73mmHgに上昇し、吸入を中止すると比較的速かに正常値への復帰がみられた。これに対して胎仔 $\text{P}\text{c}\text{o}_2$ は30秒程度のlag timeのちに徐々に50mmHgから65mmHgに上昇し、母体吸入中止後もしばらく上昇を継続し、以後極めて徐々に減少し、十数分を要して正常値へ復帰した。胎仔 $t\text{cP}\text{c}\text{o}_2$ は母体 CO_2 吸入によってやや増加し、胎仔pHや胎仔心拍数(FHR)は児の一般状態がよければ著変を示さず、数回の胎仔負荷反復によって児の障害が予測される状態では種々の変化を示した。また母体に乳酸を負荷すると母体血pHはただちに下降するが、胎仔pHは数分のlag timeののち徐々に下降し、母体に重炭酸ナトリウム液を負荷すると母体血pHはただちに上昇するが、胎仔pHはほとんど上昇が観察されなかった。また図2.に示すように母体の呼吸を停

止させると、母体血圧はただちに上昇して数分後に下降し、母体血 P_{co_2} はただちに上昇して数分後に 53 mmHg から 141 mmHg に増加した。このような母体の anoxia に対して、胎仔心拍数 (FHR) はただちに減少しはじめて、数分後には毎分 70 程度の徐脈を維持し、母体蘇生を行えば徐々に正常値に復帰した。胎仔 $tcPO_2$ は 36 mmHg より 2~3 分後には 0 mmHg となり母体蘇生を行えば徐々に増加して正常値へ復帰する傾向を示した。胎仔 P_{co_2} 値は数分の lag time ののち徐々に増加し、胎仔 pH も次第に減少して、両者とも母体蘇生も行っても容易に正常値に復帰しなかった。

(2) 妊娠モルモットの母仔肝の灌流実験においては、図に示すようにまず母体肝では nor-epinephrine 負荷は NAD の環元、呼吸の促進、ブドウ糖産生増加を示し、乳酸/ピルビン酸負荷により NAD の環元、呼吸の促進、流出液中のブドウ糖濃度の増加、octanate 負荷は NAD の環元、呼吸促進、ethanol 負荷は NAD の環元、わずかの呼吸促進、catalase の吸収、などが観察され、1 時間の anoxia では nor-epinephrine 作用が低下した。一方胎仔肝においては、明かに nor-epinephrine 効果が存在して、3 時間の anoxia 後でもその作用が維持されたが、乳酸/ピルビン酸負荷をはじめ、octanate、ethanol 負荷に対する代謝効果は母体肝に比較して明かに減少していた。

考察ならびに要約

母体に対して胎児(仔)は明かに「second compartment」であり、母体負荷に対して胎児は一定の lag time ののちより大きな負荷をより長く受ける状態におかれ、胎児負荷を除去することは容易でないことが示唆された。胎児(仔)は母体に比較して anoxia に対する「耐性」を有するが、それは換言すれば「未熟による感受性の低下」にすぎず、母体の乳酸蓄積は母体肝によって比較的速かに代謝されるが、胎児(仔)肝は未熟であって乳酸を clear out する能力が極めて低下している一方、nor-epinephrine による glycogenolysis が亢進して、乳酸がさらに蓄積する可能性を有することが判明した。すなわち胎児・新生児の周産期死亡や周産期障害の予防にあたっては、母体のより良い周産期管理による胎児障害早期予防の臨床的意義が強調される結論が得られた。

参考文献

- 1) Myers, R. E., Wagner, K. R. & de Courten, G. : Lactic acid accumulation in tissue as cause of brain injury and death in cardiogenic shock from asphyxia *In* Lauersen, N. H. & Hochberg, H. M., ed. : Clinical perinatal Biochemical Monitoring, Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1981, P. 11-34.

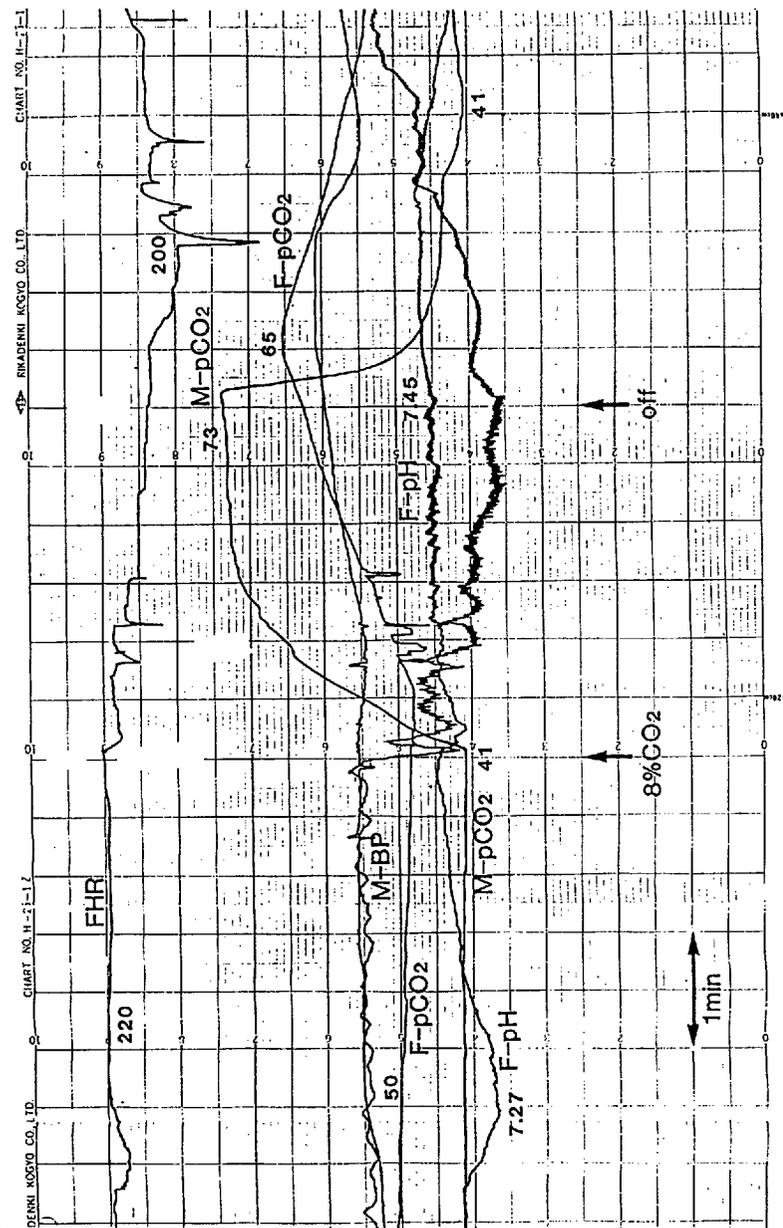


図1. 妊娠ヤギにおける母体8%CO₂吸入による母体血圧(M-BP), 母体動脈血Pco₂(M-Pco₂), 胎仔心拍数(FHR), 胎仔中心静脈血Pco₂(F-Pco₂), 胎仔経皮酸素分圧(F-Po₂)および胎仔組織pH(F-pH)の変動(チャート左→右)。

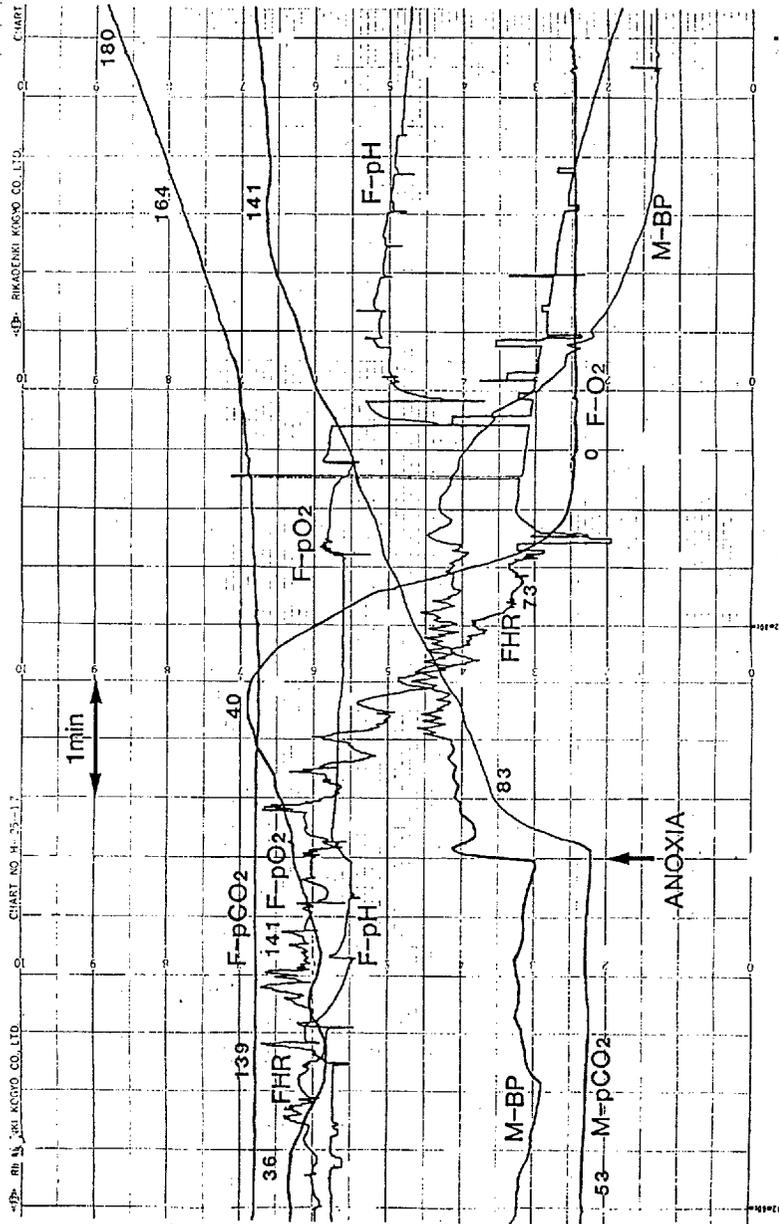


図2. 妊娠ヤギにおける母体呼吸停止による母体血圧 (M-BP), 母体動脈血 P_{CO_2} (M- P_{CO_2}), 胎仔心拍数 (FHR), 胎仔中心静脈血 P_{CO_2} (F- P_{CO_2}), 胎仔経皮酸素分圧 (F- P_{O_2}) および胎仔組織 pH (F-pH) の変動 (チャート左→右)。

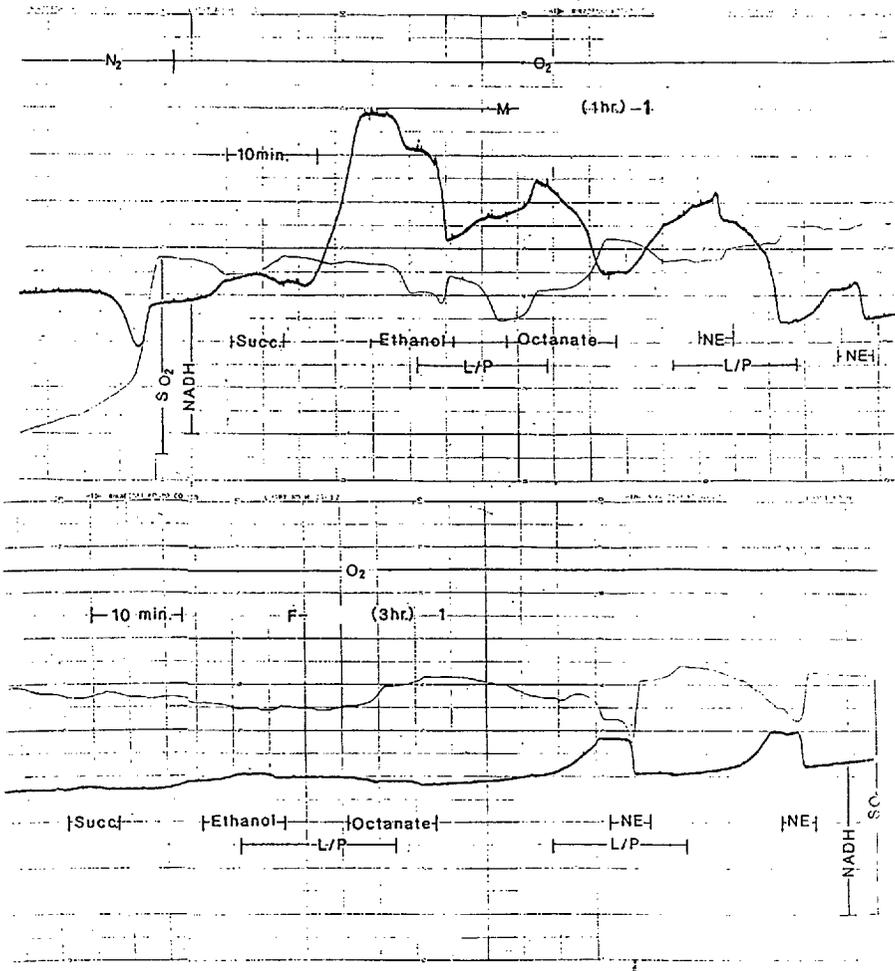
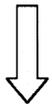
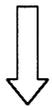


図3. 妊娠モルモットの母体灌流肝(上)と胎仔灌流肝(下)における nor-epinephrine, lactate/pyruvate, octanate, ethanol などの負荷に対する臓器細胞内 nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) (太い線)と灌流液の SO_2 (細い線) の変動 (チャート右→左)。



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

周産期死亡の最大の原因は、種々の病因に基く胎児・新生児無酸素症にあるといっても過言ではない。1981年 Myers らは、胎児・新生児仮死による心原性ショックにおいて、周産期脳損傷や周産期死亡の病因は組織における乳酸蓄積にあることを示唆し、その乳酸生産の原因となる組織のブドウ糖の「availability」が乳酸蓄積を助長させること、乳酸蓄積が $18 \sim 20 \mu\text{mol/g tissue}$ の閾値をこえると脳浮腫や脳壊死のような組織損傷が発生することを発表した。

そこで私たちは、周産期死亡の発生機序を明かにし、それに対する対策を考慮するために、いくつかの一連の基礎的研究を行うこととした。その研究目的は、胎児・新生児の死亡はどのような機序で発生するか、とくにその際の胎児・新生児の生化学的体内環境はどのように変化するのか、胎児・新生児を評価し、その周産期死亡を防止するためにはどのような parameter を、どのようにして monitoring すべきか、さらに胎児・新生児の well being を期するためには、どうしたらよいのか、などである。