

2. 安全分娩限界の設定と児の管理に関する研究

荒 木 勤 (日本医科大学産婦人科)
森 山 郁 子 (奈良医科大学産婦人科)
桑 原 慶 紀 (東京大学医学部産婦人科)
柴 田 隆 (順天堂大学医学部小児科)

研究目的

妊娠中に IUGR と診断されたら、胎児の状態を正確に把握し、それぞれに対応した臨床的管理を行ってゆくことが重要である。

IUGR は high risk fetus であるがゆえにその管理中やむなく妊娠中絶を行わざるを得ない場合もある。このような場合、胎児救命のためには IUGR の病態をよく解明したうえで、胎児の子宮外環境に対する適応能力を事前に知ることが重要であり、安全分娩限界の設定が急がれている。

そこで本年度は IUGR の管理指針をまとめるにあたって、まず桑原 (東大) は胎児管理上欠かすことのできない各種の胎児胎盤機能検査法からどのようなものが IUGR の病態の特徴を表現し得るものかを検討し、その臨床応用への選択を試みた。

荒木 (日本医大) は分娩の安全限界を求めるにあたって、胎児肺の成熟いかに最も重要と考え、昨年度に引き続き羊水中の肺 Surfactant とくに Phosphatidyl-glycerol (PG) を測定した。また、同時に今まで臨床で広く用いられている L/S ratio, Shake test の信頼性について検討し、その胎児管理における評価を試みた。

また、柴田 (順天堂大) は一定地域内で出生した超未熟児・極小未熟児を主とした低出生体重児 (出生体重 2,000 g 未満) を出生と同時にあるいは出生後早期より、新生児救急車を活用して NICU に搬送し、引き続き集中強化治療を行った結果をまとめ、胎児管理基準の一助とすることを目的とした。

森山 (奈良医大) は IUGR の管理に関して、主として theophylline と estrogen 療法を試みてきているが、今回は主としてテオフィリンの臨床的検討の成績から、その有用性を求めること

を目的とした。

研究方法

胎児胎盤機能検査法は血中 Unconjugated E_3 (U- E_3), 11-deoxycortisol, hPL, C, AP について測定した。対象として合併症のない正常妊娠で、分娩経過も正常であった単胎頭位分娩例 102 例を選んで、原則として妊娠 28 週～35 週は 2 週間毎、36 週以降は毎週ごとに測定し、各種の検査法の正常範囲を設定した。また、正期産で、仁志田の胎児発育曲線より、出生体重が平均値、 $-\frac{3}{2}$ S.D. に満たない IUGR 30 例についても同様に測定した。その児体重および Fetal distress の有無がどの程度検査値に反映されているかを検討した。

羊水中の肺 Surfactant に関する研究は、High risk pregnancy の症例 23 例から、経腹的あるいは経腔的に得た羊水について、薄層クロマトグラフィーによる L/S ratio, PG および Phosphatidyl-inositol の測定を行い、同時に Shake test を施行した。なお、PG に関しては Immunologic Semi-quantitative agglutination test の Kit (Amnio Stat FLM) による簡易測定法によっても検索した。

超未熟児・極小未熟児を主とした低出生体重児 (出生体重 2,000 g 未満) の予後調査では、静岡県東部地域という一定地域内で出生した 250 例の NICU 管理例のうちから、SFD 児と AFD 児に分けてその予後を検討した。

IUGR の診断は、的中率の最も高い ATPD × TTD, および HC/TC の各妊娠週数別の曲線より判定した。

Aminophylline 250 mg (theophylline ethylenediamide) は点滴静注した。

成 績

1. 胎児胎盤機能検査法についての成績

1) Unconjugated E₃ (U.E₃)

a) -2.0 S.D. を境として比較的軽度の IUGR (A群) と重症の IUGR (B群) に分類して検討してみると、A群では妊娠31週~34週と妊娠39~40週において有意の低値を示した。B群では妊娠35週以降で有意の低値を示した。A群では正常で認められる妊娠35~36週の上昇は認められるものの、その後の上昇傾向は認められなかった。また、B群では35~36週の上昇も認められなかった。B群の妊娠28~29週における比較的高値傾向は胎児ストレス反応を反映しているとも考えられた (図1)。

b) Fetal distress (F.D.) の有無による比較では、両群間に有意の差は認められなかった。

2) 11-deoxycortisol

これに関しては、妊娠28週~30週を除いて、正常体重児と有意の差は認められなかった。11-deoxycortisolは胎児副腎由来であり、cortico-steroid産生能を反映していると考えられるがIUGR症例では妊娠28~30週において高値を示した。このことは、IUGR症例では副腎のcorticosteroid産生能が亢進している可能性があり、これは早産未熟児のうち、IUGR症例の成熟度が促進していることと一致する所見であった。

3) hPL

a) hPLはA群、B群とも妊娠37週以降では有意の低値を示した。しかし、両群間の差は認められなかった。

b) F.D. の有無による比較では、妊娠35~36週において、両群間に有意差を認め、IUGR症例ではhPLが低値のとき、F.D. の可能性が高いことがわかった (図2)。

4) CAP

a) B群が妊娠35週以降有意の低値を示し、39~40週では、A、B両群間に有意差を認めた。

b) F.D. の有無による比較では両群間に有意差は認められなかった。

2. 羊水中Surfactantの測定 (表1, 2)

羊水穿刺を施行して、肺Surfactantを測定した。

RDSの発症に関して、L/S RatioおよびShake test, PG間の検討では、それぞれの判定成績は必ずしも一定でなかった。

しかし、PGが陽性のものからは1例もRDSの発症は認められなかった。逆にL/S Ratio, Shake testが成熟を示しても、PGが陰性であると、RDSを発症してくることもあり、肺Surfactantに関しては、PGの測定が最も信頼のおけるものであることが判明した。

3. 順天堂伊豆長岡病院新生児センターにおける超未熟児、極小未熟児および低出生体重児の検討

1) 超未熟児 (図3)

29例中27例がRDSで、そのうち2例が早期より呼吸障害を呈したWilson-Mikity症候群であった。SFD児は重篤な胎児仮死を示し、出生時のApgar Score 0点で、その後心拍(100 bpm以下)のみ回復した特殊例を除き全て救命し得た。AFD児24例中9例は死亡し、そのうち6例は出生体重750g未満であった。出生体重600g台の3例を救命し得たが、その内訳は妊娠24週、25週の各1例のAFD児と妊娠28週のSFDの1例であった。

2) 極小未熟児

出生体重1,000~1,249gの群は31例中4例死亡、1,250~1,499gの群では38例中2例死亡とその死亡比は、後者の群で著減をみた。しかもこの群の死亡は、CHD 1例、胎便吸引症候群のSFD児であった。出生体重1,000~1,249gの群では、RDSの4例を失ったが、3例は妊娠28週以前の例であった。

極小未熟児では、RDS発症例が多いが、人工換気を中心とする集中強化治療によりその管理が幸いにも行い得た結果であった。さらにSFD児で失った例は特殊例であり、SFD児の方が予後は良かった。

3) 低出生体重児 (出生体重1,500~1,999g)

順調な経過を示した低出生体重児例が多くなり、死亡例はわずか3例で、CHDの1例と図に示す特殊例の2例であった。また、AFD児にRDSの発症が多いことを認めた。

4. テオフィリンの母児作用に関する臨床的検討
1) 母体心拍数、血圧および胎児心拍数に対する
テオフィリンの影響

aminophylline 250 mg 投与によって、母体の心拍数および血圧は明らかな変動を認めなかった。しかし、胎児心拍数に関しては、acceleration の振幅と頻度を増加させた。

2) テオフィリンの胎児移行

aminophylline 250 mg の母体静脈による分娩時母体血中テオフィリン濃度は、投与終了5分後に $11.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ を呈し、その後急速に低下し、10時間後には $4.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ となった。臍帯静脈血中濃度は、投与10分以後はほぼ母体と同濃度を呈し、テオフィリンの胎児移行は5~10分ではほぼ母体血清中濃度と同じレベルを呈することが示され、テオフィリンの胎児移行は早いことが示された。

3) テオフィリンの胎仔ボタロー動脈管に対する影響

動脈管内径/肺動脈内径比では、無呼吸 Control 群において 0.77 ± 0.04 を呈し、これと比較してテオフィリン 2.5 mg 投与群では 0.76 ± 0.05 、テオフィリン 25 mg 投与群では 0.80 ± 0.03 と何れも有意な差は認めなかった。

なお、インドメサシン 10 mg/kg 投与群では、 0.41 ± 0.005 、同 1 mg/kg 投与群では 0.57 ± 0.04 、メフェナム酸 100 mg/kg 投与群では、 0.31 ± 0.05 、同 10 mg/kg 投与群では 0.34 ± 0.06 、呼吸開始群では、 0.30 ± 0.04 とそれぞれ明らか

な ($p < 0.001$) 動脈管収縮が認められ、本法の信頼性を裏付けた。

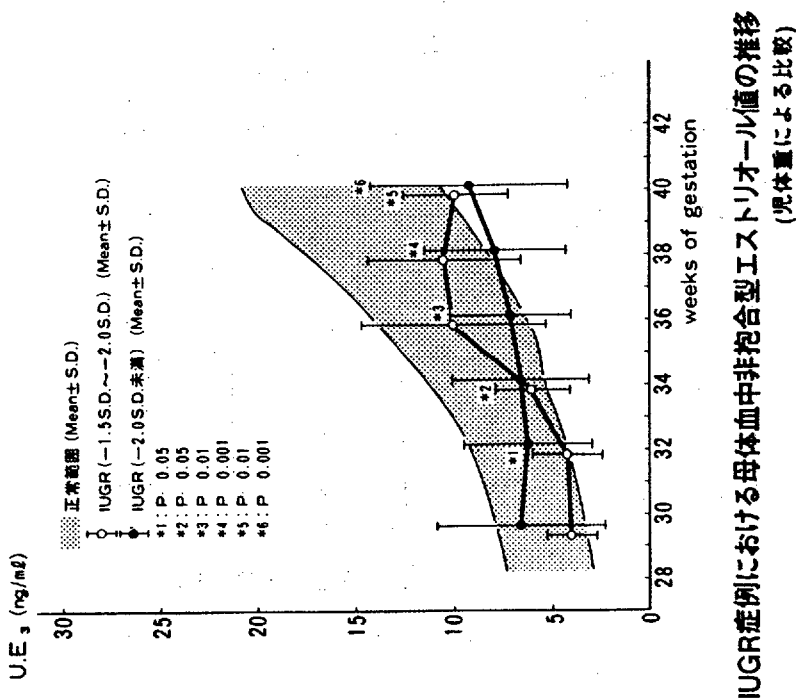
ま と め

IUGR 症例の各種胎児胎盤機能検査法についての検討では、それぞれ病態の特徴を表現しており、IUGR の管理の有力な手段となり得ると考えられる。とくに hPL は極めて有用な検査法であることが判った。

また、IUGR を安全に分娩させるには肺の成熟が十分に認められることが一つのキーポイントであること、このための肺 Surfactant における検査では、Phosphatidyl-glycerol の存在が重要であることが示唆された。

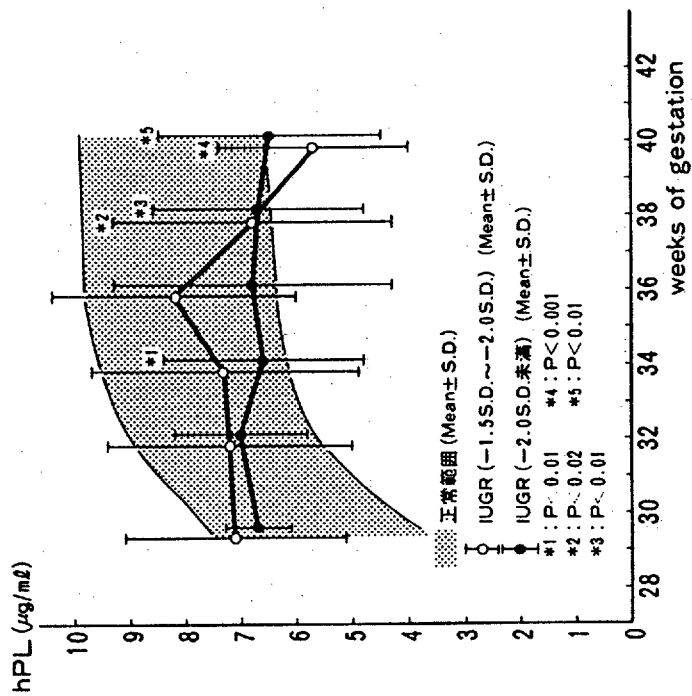
未熟児、極小未熟児、低出生体重児の予後調査で、全体として言えることは、SFD 児の方が死亡比は良好であり、RDS 発症の頻度も少い成績であった。また、出生体重 750 g 未満、妊娠 26 週未満の児については、さらに新生児救命への改善の努力をしなければならないことがクローズアップされた。

また、IUGR の管理、とくに治療法に関しては、テオフィリンの効果が期待できる結果が得られた。すなわち、実験動物 IUGR を用いた成績から、テオフィリンは①母児間の物質移行の増加、②子宮胎盤血流量の増加、③母体心拍出量増加、④子宮筋収縮に対する弛緩作用、⑤胎盤内の C-AMP 量の上昇などの作用を認め、臨床使用の可能性が示唆された。



IUGR症例における母体血中非抱合型エストロール値の推移
(児体重による比較)

図1



IUGR症例における母体血中hPL値の推移
(児体重による比較)

図2

表1

L/S ratio と Shake test との相関

	Cases	RDS	Died
L/S ratio ≥ 2.0			
{ Shake test (+)	4	1	0
{ Shake test (-)	7	3	1
L/S ratio < 2.0			
{ Shake test (+)	0	0	0
{ Shake test (-)	7	3	3*

* 2例の死因はRDSではない

表2

L/S ratio と PG との相関

	Cases	RDS	Died
L/S ratio ≥ 2.0			
{ PG (+)	5	0	0
{ PG (-)	6	4	1
L/S ratio < 2.0			
{ PG (+)	0	0	0
{ PG (-)	7	4	2*

* 1例の死因はRDSではない

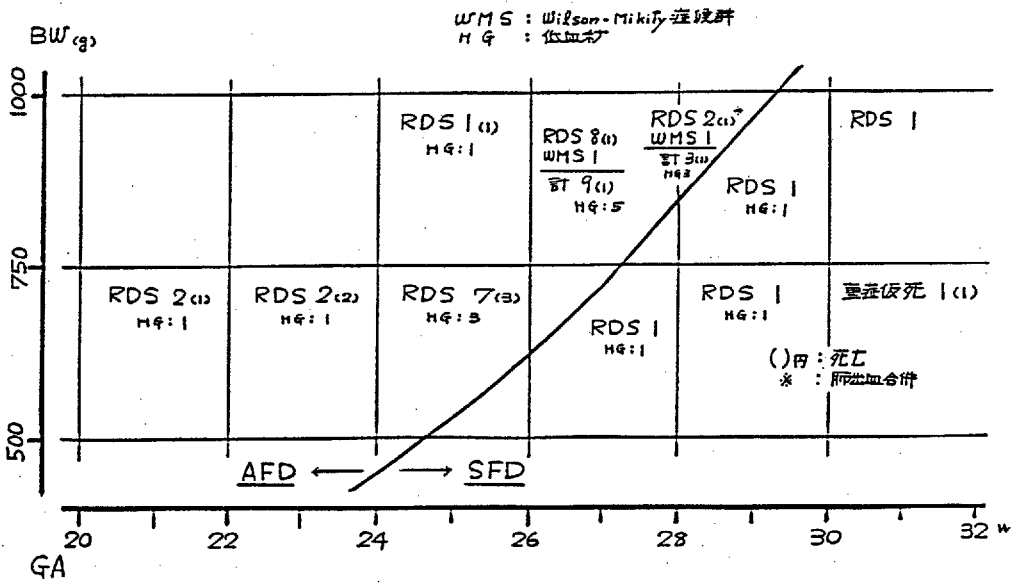
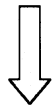
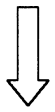


図3 胎内発育と主疾患（超未熟児）



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



まとめ

IUGR 症例の各種胎児胎盤機能検査法についての検討では、それぞれ病態の特徴を表現しており、IUGR の管理の有力な手段となり得ると考えられる。とくに hPL は極めて有用な検査法であることが判った。

また、IUGR を安全に分娩させるには肺の成熟が十分に認められることが一つのキーポイントであること、このための肺 Surfactant における検査では、Phosphatidyl-glycerol の存在が重要であることが示唆された。

未熟児、極小未熟児、低出生体重児の予後調査で、全体として言えることは、SFD 児の方が死亡比は良好であり、RDS 発症の頻度も少い成績であった。また、出生体重 750g 未満、妊娠 26 週未満の児については、さらに新生児救命への改善の努力をしなければならないことがクローズアップされた。

また、IUGR の管理、とくに治療法に関しては、テオフィリンの効果が期待できる結果が得られた。すなわち、実験動物 IUGR を用いた成績から、テオフィリンは 母児間の物質移行の増加、子宮胎盤血流量の増加、母体心拍出量増加、子宮筋収縮に対する弛緩作用、胎盤内の C-AMP 量の上昇などの作用を認め、臨床使用の可能性が示唆された。