

# V. 新生児期、周産期の低酸素症、頭蓋内出血に関する研究

## 総 括 報 告 書

分担研究者 前 田 一 雄

低酸素症は、新生児及び胎児の重要な問題である。胎児期には生理的に低酸素環境にあるために低酸素症を発生しやすく、新生児期にもガス交換の不十分な病態がしばしばみられ、さらに、低酸素症は胎児新生児に色々の機能的あるいは器質的な障害をきたしやすいため、低酸素症の病態や病理を検討するとともに、その発生に対する対策、低酸素症の予防あるいは治療を完成させることは、生涯を通じての障害を防ぐために甚だ重要であり、本研究班は、これらの問題に現時点において答え、方策を樹立することを目的としている。

### 1. 周産期の低酸素症、胎児心拍数モニタリング

分娩時に可能な限り全例に胎児心拍数陣痛図を記録し、連続監視を行い、もし胎児仮死、すなわち低酸素症による胎児心拍数異常所見が発見された場合には急速遂娩を施行するという分娩時管理法を採用すると、その結果として、1) 胎児死亡の減少、2) 新生児仮死の減少、3) 新生児罹病（呼吸窮迫症候群や胎便吸引症候群など）の著減をみ、したがって周産期死亡や罹病が低減することが明らかにされている。さらに、恐らくは、その後の発達の異常による心身障害の減少をみることが期待される。

したがって、このようなフルモニタリングと胎児仮死治療を行うことは、分娩時の重要な管理方法として、一般産科臨床に広く普及させることが必要である。わが国の分娩は、少数施設集中型でなく、多くの産科施設に分散して収容されるという特徴をもっており、したがって分娩監視装置を分娩時に用いて、きめこまかい管理を実施するのは、一施設で年間1万以上の分娩を取扱うような、諸外国の場合よりも容易であると考えられる。

しかし、全症例に連続監視を実施するというのは、実際には相当な困難を伴うので、これを容易にする方策を検討し、分娩監視を普及させねばならない。人手を増やして監視にあてることはさげねばならないから、結局はハードウェアの面で工夫しなければならない。

前田は、胎児心拍数自動解析、胎児仮死自動診断を行い、胎児仮死発生時に光と音で警報を発するコンピュータプログラムを開発し、臨床的な監視警報装置（胎児仮死自動診断補助装置）に応用した。本法によれば、現場を離れていても、十分な連続監視が可能である。すでに臍帯血所見と比較して有用性が確かめられている。さらにこれを一步進めて、胎児仮死指数その他の7個のパラメータを用い、各値の1～5時間の変化をカラーディスプレイに表示する、トレンドグラムを開発した。これは、胎児心拍数所見の時系列的表現の最終的な処理方法といえるが、分娩時の表時間の変化を瞬時に一目で判断できる優れた方法であり、さらに一般的な装置に発展させる価値がある。

長時間の胎児心拍数変化を一つの画面にまとめる方法としては、中野の、新しいモニタリング法がある。これは通常の時系列処理法とは異なり、長時間にわたって、瞬時心拍数のヒストグラムを作成する方法である。症例によってヒストグラム図形に相違のあることが明らかにされ、また妊娠中と分娩時で差のある例も呈示されている。どのように長時間にわたっても、1個のヒストグラムが表示されるのみであるから、長時間の処理法としてユニークであり、今後さらに発展することが望まれる。

胎児心拍数解析には色々の数学的方法があり、特に心拍数細変動は低酸素症と関連して大きな定義が

あるが、原は、瞬時心拍数による心拍数図について、一定間隔のサンプリング法と、心拍間隔表示法とを比較し、両者はほぼ同様な処理が可能であるが、コンピュータ処理にはサンプリング法を用いるのが容易であり、利点を有することを明らかにした。今後の胎児心拍数コンピュータ処理の基礎を築いた研究である。坂田は、現在関心の的となっている sinusoidal pattern に着目し、AVPを胎仔に投与することによって本パターン様変化を作成した。基線細変動成因解明に有用な成果と思われる。

分娩監視と胎児心拍数診断の普及のためには、熟練した医師によって指導を受けることが大切であるが、時間的空間的制約のために、実例についてのディスカッションには大きな困難がある。この問題を解決するために、坂田と外西は、胎児心拍数図の電話伝送を試みている。坂田は東京都内、外西は鹿児島県の離島の病院と伝送を行っており、対照的であるが、いずれにしても教育的効果が大きい点は共通している。すなわち、電話伝送によって診断技術の向上をみ、不必要な帝王切開が減じ、一方では新生児仮死蘇生術の頻度が減少して、適切な処理が可能となる方向での改善がみられる。このような方法は、各地において実施されてよいものと考えられる。伝達の方法については、種々考えられるので、今後の検討がまたれる。

つぎに、妊娠中のノンストレステスト(NST)は、最近発達した手法であり、胎児の健否を推測し、低酸素症の有無を知る上に非常に重要であるので、最近は広く行われるようになってきている。NSTが盛んに実施され、症例数が増加すると、実施時間に不足を生じるようになる。諸橋は、多数の妊婦の胎児心拍数陣痛図を同時にデータレコーダに記録し、高速で再生して、短時間で多数処理を可能にした。またデータ処理装置を用いて、多数例でも容易に解析結果がえられるようにした。

また、同様に、コントラクション・ストレステスト(CST)を簡易に施行して胎児予備能判定に利用したものに、新井の、乳頭刺激法がある。妊婦自身による20分間の乳頭刺激によって子宮収縮を発生させ、胎児の負荷に用い、胎児心拍数の反応を判定する。過度頻回の収縮を発生することもあるので、その場合は直ちに中止するなどの注意をはらっている。

## 2. 新生児期の低酸素症および酸素療法

新生児期には種々の呼吸障害があり、その治療としての人工換気及び酸素療法が広く用いられている。このため以前には酸素療法と未熟児眼疾患との関連が論じられ、今日ではむしろ未熟性に重点を置いた検討がなされるようになったが、本研究班では、山内は、かつて米国で網膜症と酸素投与期間のあいだに強い相関があると報告した論文を取り上げ、連続的な経皮酸素分圧測定が行われる今日でも妥当であるか否かを再検討した。昭和56年～59年に国立岡山病院に入院した1,000～1,499名 児95例について調査した結果、1,000～1,249名 群及び1,250～1,499名 群のいずれにおいても、網膜症Ⅱ+Ⅲ期の発症は、酸素投与30日未満と30日以上とのあいだで有意な差を認めなかった。また、在胎期間30週未満と30週以上にわけてみても、網膜症発生に有意差はなかった。結論として、未熟児網膜症の発生頻度は、酸素投与を経皮酸素分圧法で監視した場合、酸素投与期間の長短と関連しないと述べた。

つぎに、植村は、二酸化炭素が、酸素による網膜血管の収縮を阻害して、網膜血管増殖性病変を導く病態に関与するか否かを、動物において病理組織学的に検討した。幼若ラットを生後3～5日に1日3時間、CO<sub>2</sub> 20%とO<sub>2</sub> 21%に調節した吸入箱に入れ、対照群と比較した。その結果、対照群では血管の異常を認めなかったのに、二酸化炭素投与群では156眼中12眼に網膜血管異常が認められた。CO<sub>2</sub>投与した生後14日目の網膜では、下側網膜周辺部に異常なパターンを示す血管構築がみられ、光頭で網膜浅層血管が拡張し、その先端部網膜血管が内境界膜を破り硝子体内へ進入していた。生後15日のCO<sub>2</sub>投与群では上側及び下側網膜浅層血管が拡張していた。以上のように、二酸化炭素投与の影響が示唆される結果をえた。

小川は、高頻度振動換気療法の基礎的検討を行った。本法は平均気道内圧の上昇が少なく、しかもpO<sub>2</sub>上昇をみるという画期的療法であるが、本年は幼若家兎に慢性肺障害を作成して問題点を検討した。

ブタ膵臓elastase投与による幼若家兎肺気腫例に気管内挿管を行い高頻度換気を行った。5及び8Hzの高頻度換気でPaO<sub>2</sub>は上昇し、PaCO<sub>2</sub>は低値した。10及び15Hzでは換気効果改善がみられなかった。副作用として血圧低下と高血糖がみられた。2方向jet流のventri tubeを用いて陽圧及び陰圧jetを加えると、良好な換気効果がありながら、血圧低下はみられなかった。このとき平均気道内圧がゼロであったのは興味深い。

工藤は、臍帯血ガス値と、カテコラミン濃度を、仰臥位分娩と座位分娩について比較した。正常仰臥位分娩では、帝切でストレス負荷のないものにくらべて、ノルエピネフリン(NE)、エピネフリン(E)のいずれも有意に増加した。異常例はさらに高値になった。NEとpH、EとpH、NE及びEとpO<sub>2</sub>は、それぞれ負の有意な相関を示した。座位分娩群のNE及びEは、仰臥位群よりもともに低値であった。pHは座位分娩群に高値で、pO<sub>2</sub>も同様であった。pCO<sub>2</sub>とBEには差がなかった。胎児仮死は座位分娩群に有意に少なかった。座位分娩を用いることによって、周産期低酸素症の減少がさらに期待できるものと思われた。

### 3. 新生児期、周産期の頭蓋内出血

極小未熟児の頭蓋内出血は、その後の発育に大きな影響を与える点で重大な問題であり、今回の研究でも大きなプロジェクトになっている。

竹内久弥は超音波診断学的検討を行っているが、今回は多素子水浸自動走査装置を用いて、新生児頭部の内部構造を描出した。超音波周波数は4.5MHzで、通常のリニア電子スキャン(3.5MHz)にくらべて描写能力が明らかにすぐれていた。また1mm以上の間隔で多数の平行断面を観察できることなどから、X線CTと対比できる超音波断層像がえられる。

高嶋は、主として病理学的検討を行い、本年は未熟児の脳室周囲白質内の出血を検討した。この出血は、超音波断層像、CT、剖検でしばしば認められるが、脳室内出血をきたすような白質出血は、脳室周囲に静脈性梗塞型を呈することが多く、扇状分布を呈し、好発部位が主要大脳動脈境界領域であって、この部の虚血が脳室周囲白質出血の一因をなすものと考えられ、その発生機転を知るには、凝固異常と静脈循環の検討が重要である。

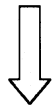
竹内豊は、極小未熟児の脳室内出血の危険因子を検討した。142例について、生後72時間までは6～8時間ごとに超音波診断を行った。気胸、抜管などによる徐脈発作のあとにも検査した。在胎週数が少なく、出生体重の小さいものほど出血の頻度が高かった。出生後12時間未満の出血では、胎児仮死、新生児仮死と、入院時のアンドーシス及び肺換気不全が有意な危険因子であった。18時間以降の、NICU内での出血では、呼吸障害、緊張性気胸、チューブトラブル、低酸素血症、交換輸血、水分貯留傾向などが危険因子であった。結局、何らかの形で脳うっ血状態があって、そこへ脳血流が上昇したような状態が脳室内出血の病態として考えられた。

堀内は、独自の大泉門圧測定法を用いて新生児の頭蓋内圧と脳灌流圧を測定した。Ⅰ～Ⅱ度の頭蓋内出血では大泉門圧は高値を示したが、脳灌流圧は低値であった。Ⅲ度頭蓋内出血では大泉門圧も脳灌流圧も上昇していた。頭蓋内出血例では大泉門圧と血圧の相関が高くなり、重症例では大泉門圧は血圧依存性の傾向が大であった。脳循環の自動調節能の消失は出血進行に大きく関与するものと思われた。実際に大泉門圧に影響する因子中、頭蓋内血液量を変化させるものには、血圧変動、血管作動薬、PCO<sub>2</sub>、静脈圧、交換輸血、人工換気、腹膜灌流等があげられる。

以上のように、高嶋、竹内豊、堀内のいずれも、脳静脈循環の異常、脳うっ血と脳血流上昇、脳循環調節異常、頭蓋内血液量変動のように、脳循環の急激な変化や血液量変動を頭蓋内出血発生の重要な因子にあげており、児の高度の未熟性、血液の凝固異常などとあわせて検討することが必要と考えられ、本症に関する結論に一步近づいたものと考えられる。

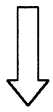
臨床的検討のほか、越野はラット新生仔で実験的頭蓋内出血を研究した。ラット満期産仔、妊娠19

日目新生仔，満期 IUGR 仔に低酸素負荷を加えても脳室内出血は認められなかったが，妊娠17日目の未熟新生仔では低酸素負荷によって明らかな脳室内出血が認められた。未熟仔では脳血管構築にも差異が認められた。未熟仔では脳血管構築にも差異が認められた。以上から，脳血管構築上の未熟さが，急激な脳循環の変化に対応できないで，出血の原因となる可能性が考えられた。このように動物実験でも臨床的検討を裏付ける成績がえられたことは，十分大きな成果であると思われ，今後の検討の方向が示唆された。



## 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



低酸素症は、新生児及び胎児の重要な問題である。胎児期には生理的に低酸素環境にあるために低酸素症を発生しやすく、新生児期にもガス交換の不十分な病態がしばしばみられ、さらに、低酸素症は胎児新生児に色々の機能的あるいは器質的な障害をきたしやすいので、低酸素症の病態や病理を検討するとともに、その発生に対する対策、低酸素症の予防あるいは治療を完成させることは、生涯を通じての障害を防ぐために甚だ重要であり、本研究班は、これらの問題に現時点において答え、方策を樹立することを目的としている。