

Sinusoidal Heart Rate の病態生理に関する研究

— 慢性羊実験モデルを利用しての実験的 Sinusoidal Heart Rate の作製について —

日本大学医学部産婦人科

坂田 寿 衛, 三 宅 良 明

高 木 繁 夫

カリフォルニア大学アーバイン

村 田 雄 二

はじめに

近年、胎児心拍パターンの発生機序とその臨床的意義は次第に明らかにされつつある。しかし、周産期死亡率が高く、胎児の予後不良徴候にされている Sinusoidal Heart Rate (SHR) の病態生理は未だ不明であり、その定義、さらには臨床的意義についても一定の見解は得られていない。我々は、従来より、Arginine Vasopressine (AVP) の胎児循環動態に及ぼす影響について検討しているが、今回、慢性羊実験モデルを使用し、実験的に SHR を作成し、若干の検討を加えた。

1) 胎児貧血と SHR

従来より、RH 不適合妊娠、Feto-maternal Transfusion による貧血と SHR の関係については多々報告されている。今回、我々も 2 例の貧血羊胎仔に SHR を認めた。すなわち、第一例は、術後胎児の胸腔内出血を併発し、6 時間後に強度の貧血と Acidosis を来し、胎児心拍数、胎児血圧両方に、2-3 cycle の SHR を偶然観察した。その際の Hct 値は 18%、pH は 7.033 であり、AVP 値は $121 \mu\text{IU}/\text{ml}$ と著増していた。第二例として、双胎の一方を Control (F_1) とし、術後 2 日目より他方の胎児 (F_2) より、1 日当り 10ml の脱血を繰り返し、各々の胎児の血液ガス、Hct 値、pH 及び AVP 値を継時的に測定した。その結果、 F_2 の Hct は実験開始とともに下降し始めるが、pH、AVP 値には著変なく、約

140ml 脱血終了とともに、pH の低下、AVP 値の上昇、さらには SHR が出現した。その際の AVP 値は、 $16.2 \mu\text{IU}/\text{ml}$ 、Hct 値 21.0、pH = 7.23 であった。

2) 実験的 SHR の作成

胎児が、Hypoxia \rightarrow Acidosis になるにつれて、胎児の迷走神経系さらには中枢神経系が抑制され同時に AVP も増加することは容易に想像できる。従って、実験的に胎児の迷走神経を段階的に障害した上で、AVP を持続注入してみた。すなわち、妊娠 126~144 日、迷走神経残存の胎児を Control 群とし、その 6 匹に 21 回の実験を、又 3 匹に Atropine ($400\text{mg}/\text{Body}$) を投与し、6 回にわたり、各々に推定体重 kg 当り、 $1\sim 90 \text{ mIU}/\text{min}$ の AVP を $0.1\text{ml}/\text{min}$ の速度で 30 分間持続注入した。その結果、Control 群、Atropine 投与群にはともに SHR の出現は認められなかった。一方、妊娠 123~143 日、両側迷走神経切断胎児 5 匹に 23 回にわたり、推定体重 kg 当り、 $1.0\sim 25.3 \text{ mIU}/\text{min}/\text{kg}$ の AVP を 30 分間持続注入したところ、23 例中 17 例に SHR が出現し、6 例に出現しなかった。又この SHR 非出現群の AVP 注入濃度はいずれも $1.5 \text{ mIU}/\text{min}/\text{kg}$ 以下であった (Table-1 参照)。

図-1、2 が実験的に作成した SHR であり、両側迷走神経切断胎児に種々の濃度の AVP を持続注入した ($4.9 \text{ mIU}/\text{min}/\text{Body} \sim 78.4 \text{ mIU}/\text{min}/\text{Body}$)。

APPEARANCE OF SHR BY AVP INFUSION TO CONTROL,
ATROPINIZED AND VAGOTOMIZED FETAL LAMBS

	# of fetus	# of expts	GA (days)	AVP infusion rate (mIU/min/kg)	SHR	
					(+)	(-)
Control	6	21	120 - 144	1.0-9.0	0	21
Atropinized	3	6			0	6
Vagotomized	5	23	123 - 143	1.0-25.3	17	6

Table 1

その結果、いずれの場合も、FHRの低下、血圧の上昇、Accerelationの消失〜減少、さらにSHRの出現を認めました。又、AVP注入濃度の増加にともなってSHRのAmplitudeの増加と、その出現時間が早くなった。尚これら、AVP持続注入実験前後での血液ガス所見には有意の変化を認めず、AVP注入中、胎児の呼吸様運動は抑制される傾向にありました。

図-3に示す如く、今回の実験で使用したAVP注入濃度と実際の胎児血中AVP値との間には、 $r=0.91$, $p<0.01$ の有意の正の相関を認めた。又、SHRの周期はAVP注入濃度とは無関係に2-3 cycleであったのに対し、図-4に示す如く、AVP注入濃度とSHRのAmplitudeの間にも有意の正の相関を認めました。又、SHRと胎児血圧の変動周期は一致しており、SHRのAmplitudeと胎児平均血圧の変動差の間にも有意の正の相関を認めました。

3) 実験的SHRのModification

次に、この様に実験的に作成したSHRに α -BlockerであるRegitin (5mg), β -blockerであるPropranolol (PRPL) (2.5mg)と、 α , β 作用を有するNorepinephrin (NE), Epinephrine (E)を投与し、SHRに及ぼす影響を観察してみた。

図-5の上段は、SHRを作成した上で、 α -Blocker (regitin)を投与し、その後NEを加えたものである。すなわちSHRはregitin投与では変化せず、NEの β 作用でSHRのAmplitudeに軽度減少を認めた。図5の下段は、同様に作成したSHRに β -blockerである

PRPLを投与し、その後にEを加えたものである。やはり、SHRは β -blockerでも変化をうけず、 α 刺激による血圧上昇とともに、消失する傾向をとり、血圧の正常化とともに再度出現してきました。

ま と め

① 継時的な胎児の脱血実験により、胎児は重症貧血、さらにはAcidosisへと進行するが、pHの低下がAVP値の増加、さらにはSHRの出現に重要と考えられた。

② 正常及び、Atropine投与群ではAVP持続注入によるSHRは認められなかったが、両側迷走神経切断胎児に1.6mIU/min/kg以上のAVPを持続注入することによってSHRが出現した。従って、実験的SHRの出現には、迷走神経の求心性経路の欠如が必要であることが示唆された。

③ AVP注入濃度と胎児血中AVP値、さらにはSHRのAmplitudeの間には各々、正の相関を認めた。又、実験的SHRの周期はFABPと一致し、SHRのAmplitudeと胎児平均血圧の変動差の間にも正の相関を認めた。

④ 実験的SHRは、 α , β -blockerにて影響されないが、 β 刺激よりもむしろ α 刺激による血圧上昇により消失する傾向を示した。

結 語

以上の実験結果より、臨床的に胎児重症貧血、Hypoxia, Acidosis等で認められ、予後不良とされているSHRの発生機序の1つとして、

AVP 値の増加と Vagal Tone の低下を含めた
中枢神経系支配機能の乱れが、SHR パターンを

形成してくる可能性が示唆された。

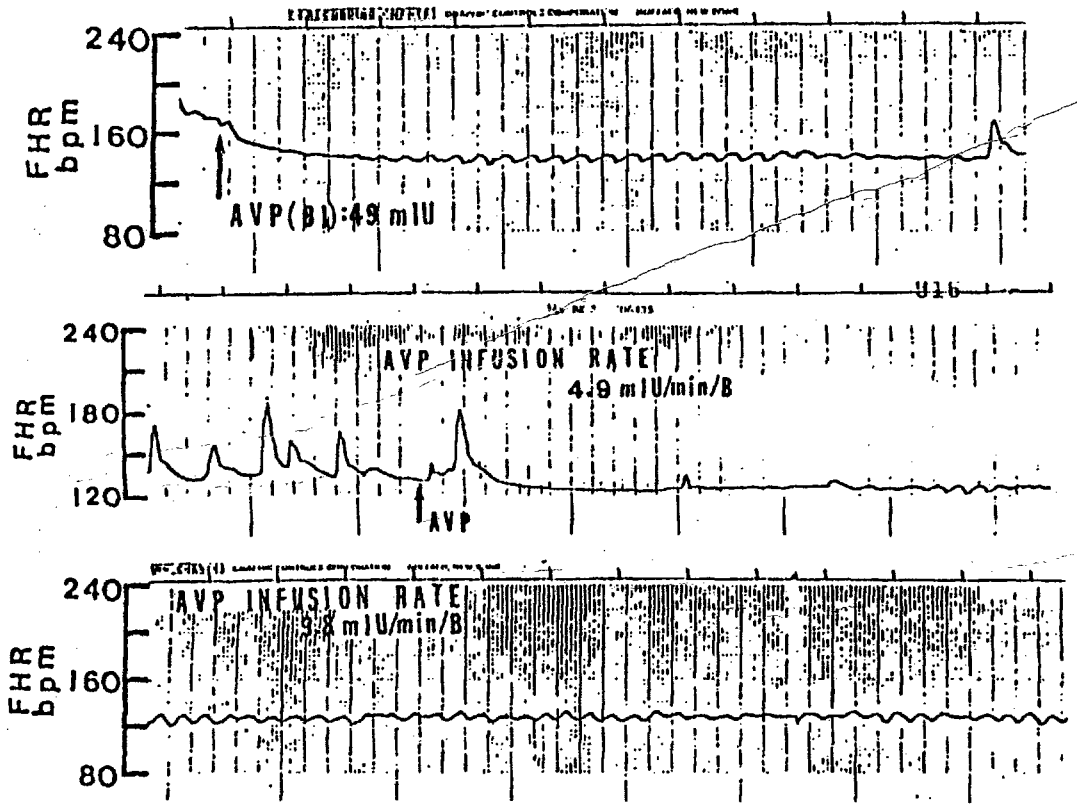


図 1

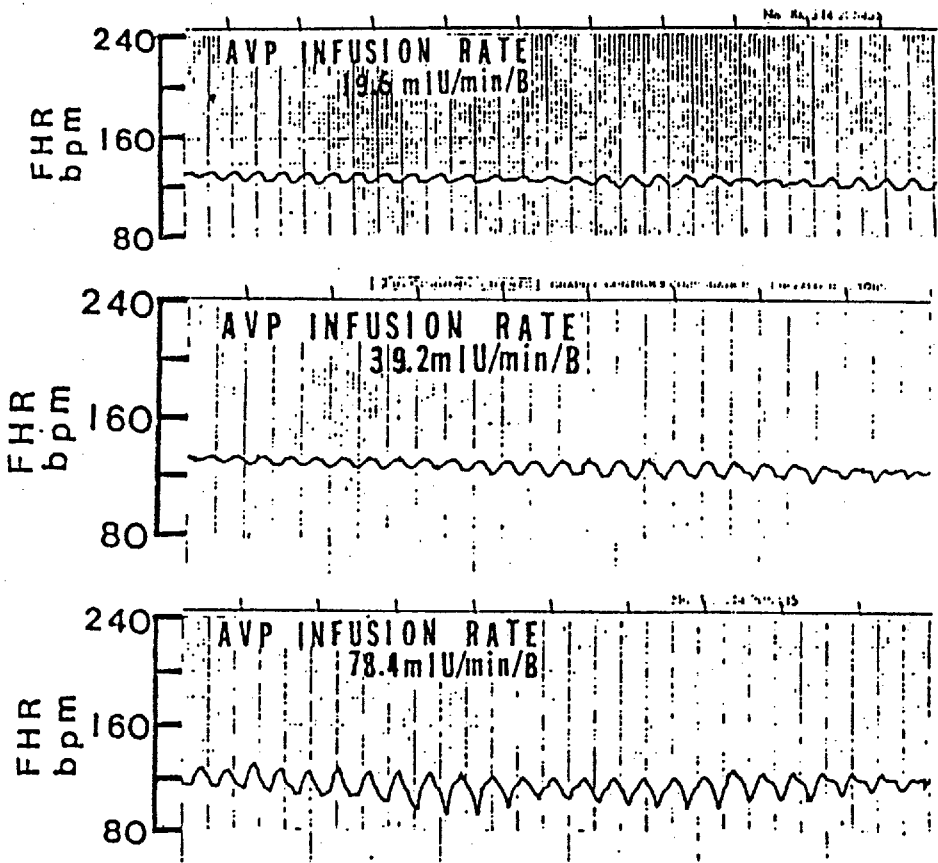
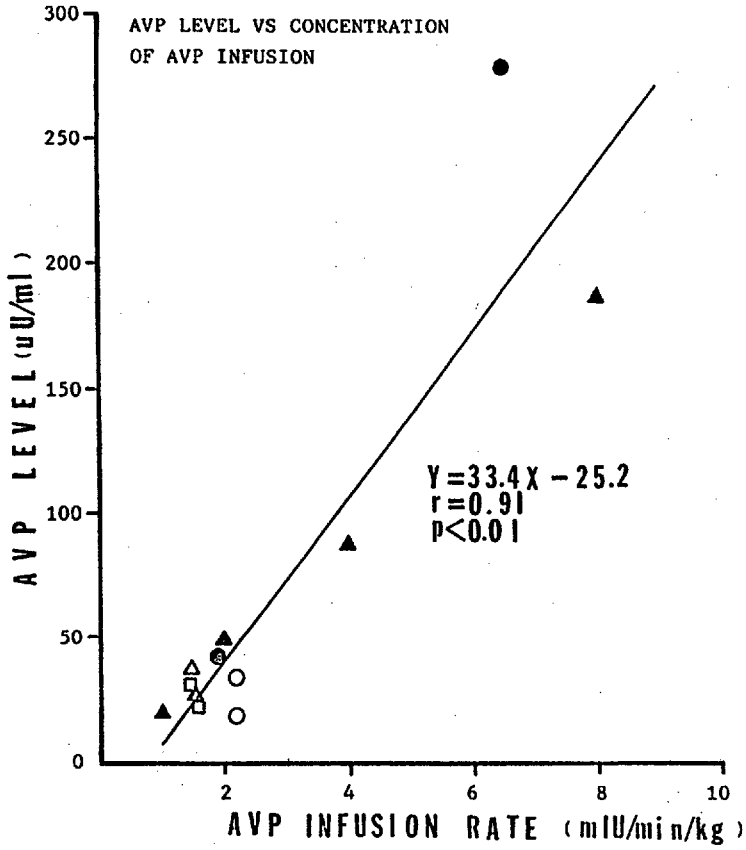
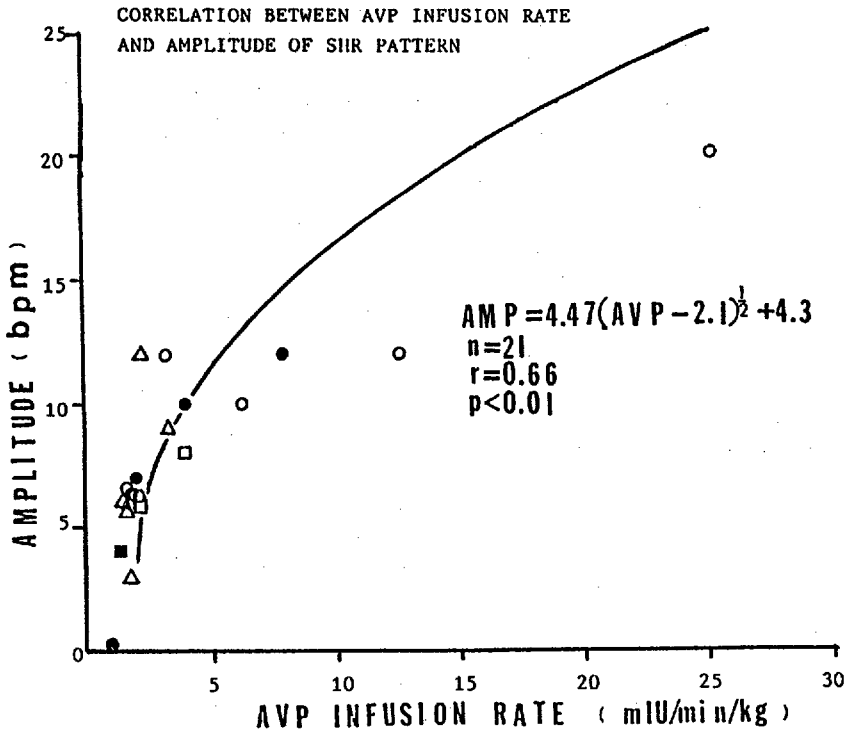


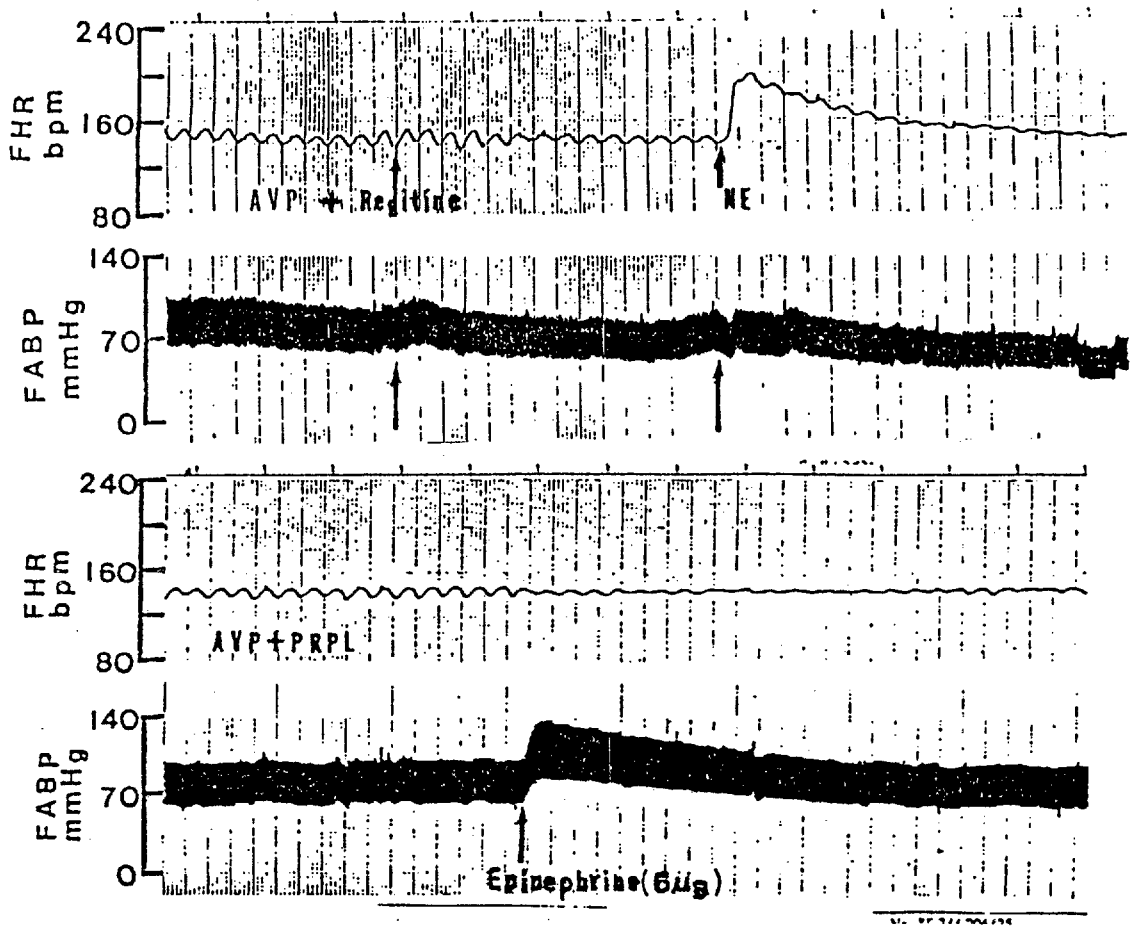
图 2



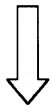
☒ 3



☒ 4



⊠ 5



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

継時的な胎児の脱血実験により,胎児は重症貧血,さらには Acidosis へと進行するが,pHの低下が AVP 値の増加,さらには SHR の出現に重要と考えられた。

正常及び,Atropine 投与群では AVP 持続注入による SHR は認められなかったが,両側迷走神経切断胎児に 1.6mIU/min/kg以上の AVP を持続注入することによって SHR が出現した。従って,実験的 SHR の出現には,迷走神経の求心性経路の欠如が必要であることが示唆された。

AVP 注入濃度と胎児血中 AVP 値,さらには SHR の Amplitude との間には各々,正の相関を認めた。又,実験的 SHR の周期は FABP と一致し,SHR の Amplitude と胎児平均血圧の変動差の間にも正の相関を認めた。

実験的 SHR は, , α -blocker にて影響されないが, 刺激よりもむしろ 刺激による血圧上昇により消失する傾向を示した。